

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES DES PAYS CHAUDS

Professeur : M. Maurice RAYNAUD

LE PALUDISME D'INOCULATION

ETUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 Juillet 1934

par

HUGUENIN André

Interne des Hôpitaux,
Préparateur à la Faculté
Né à Paris, le 18 Juin 1908

MEMBRES DU JURY

M. RAYNAUD, Professeur de Clinique des Maladies des Pays Chauds, des Maladies Syphilitiques et Cutanées.....	PRÉSIDENT
M. PÔROT, Professeur de Pathologie Générale et Clinique Psychiatrique..	JUGES
M. BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....	
M. LACROIX, Agrégé (Médecine).....	

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1934

Le Paludisme d'inoculation



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549016_0020

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES DES PAYS CHAUDS

Professeur : M. Maurice RAYNAUD

LE PALUDISME D'INOCULATION

ETUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 Juillet 1934

par

HUGUENIN André

Interne des Hôpitaux
Préparateur à la Faculté
Né à Paris, le 18 Juin 1908

MEMBRES DU JURY

M. RAYNAUD, Professeur de Clinique des Maladies des Pays Chauds, des Maladies Syphilitiques et Cutanées.....	PRÉSIDENT
M. POROT, Professeur de Pathologie Générale et Clinique Psychiatrique..	JUGES
M. BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....	
M. LACROIX, Agrégé (Médecine).....	

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1934

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN
DOYEN HONORAIRE
ASSESSEUR

MM. LEBLANC (*, , I. ).
HERAIL (*, I. ).
GILLOT (I. ).

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique
Clinique médicale et Hygiène infantile ...
Clinique des maladies des pays chauds, des
maladies syphilitiques et cutanées
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale et puériculture du 1^{er}
âge
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie
Clinique médicale
Histologie et embryologie
Anatomie pathologique
Chimie biologique et médicale
Hygiène, hydrologie et climatologie
Physiologie
Pharmacie
Médecine légale
Anatomie
Microbiologie et cryptogamie
Physique médicale
Anatomie médico-chirurgicale et médecine
opératoire
Parasitologie et zoologie médicale
Chimie générale pharmaceutique et toxi-
cologie
Botanique et matière médicale
Pathologie générale et Clinique psychia-
trique
Thérapeutique

MM. N...
GILLOT (I. ).

RAYNAUD (*, , I. ).
COSTANTINI (*, , I. ).

LAFFONT (*, , I. ).

LOMBARD (*, , I. ).
AUBRY (*, , I. ).
WEBER (*, , I. ).
POUJOL (I. ).
MAILLARD (*, I. ).
N...
TOURNADE (O. *, , I. ).
MUSSO (I. ).
GIRAUD (O. *, , I. ).
LEBLANC (*, , I. ).
PINOY (*, I. ).
PORTES (*, , I. ).

CABANES (*, , I. ).
SENEVET (, A. ).

WUNSCHENDORFF (I. ).
FOURMENT (A. , O. ).

POROT (A. ).
LEBON (*, , A. ).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (, A. ), agrégé (Histologie).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, , I. ). M. HERAIL (*, I. ).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-
femmes
Clinique d'oto-rhino-laryngologie

MM. FUSTER (*, , I. ).
H. ABOULKER (*, , A. ).

AGRÉGÉS

Chirurgie
Médecine
Physiologie
Anatomie
Chimie médicale
Obstétrique
Histoire naturelle pharmaceutique
Anatomie pathologique



MM. DUBOUCHER (I. ).
FERRARI (I. ).
MOGGI (*, I. ).
BENHAMOU (*, ).
LACROIX.
N...
RIBET (, A. ).
N...
HOUEL (*, , A. ).
N...
MONTPELLIER (I. ).

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie M. BATTEZ.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE RAYNAUD

*A l'enseignement lumineux que j'ai
reçu de vous au lit du malade, vous avez
encore ajouté, mon cher Maître, pendant
l'élaboration de ce travail, vos conseils
bienveillants et affectueux, leçon de
clarté et de concision.*

*Puis-je vous exprimer en ces quelques
lignes ma reconnaissance, mes senti-
ments d'attachement et de respect, tout
mon dévouement ?*

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR POROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BENHAMOU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LACROIX

A MON AMI

LE DOCTEUR FRANÇOIS-GEORGES MARILL

Ma profonde reconnaissance va aux Maîtres qui, au cours de mon internat, ont contribué à ma formation professionnelle.

Je tiens à évoquer avant tout la mémoire de M. le Professeur ARDIN DELTEIL.

Je remercie respectueusement MM. les Professeurs LOMBARD, COSTANTINI, GILLOT, les Professeurs Agrégés BENHAMOU et LACROIX, les Docteurs H. ABOULKER et DERRIEU, qui m'ont toujours entouré de la plus grande bienveillance.

Je ne saurais oublier le dévouement et la sollicitude du Docteur CAPILLERY, que j'assure de mes sentiments dévoués.

Au Docteur R. M. MARILL, qui me donna les premiers conseils au seuil de la carrière médicale, je conserve la plus fidèle amitié.

Les Docteurs SABADINI, THIODET, SARROUY, FLOGNY et MAIRE ont contribué à ma réussite à l'internat, qu'ils veuillent bien accepter l'assurance de ma gratitude.

Puis-je oublier mes gais compagnons de Salle de Garde: F. G. MARILL, Robert RAYNAUD, IMBERT, ARNAUD, XICLUNA, BUROUX, COHEN-SOLAL, dont l'affectueuse camaraderie fit le charme de mes années d'études.

Une collaboration constante avec les Docteurs COLONIEU et HADIDA est la garantie d'amitiés sûres.

Je reste sincèrement reconnaissant à M. le Professeur POROT, à MM. les Professeurs Agrégés BENHAMOU et MONTPELLIER, au Docteur VALENCE, à MM. GILLE, NOTTE, EBERT, qui ont bien voulu me confier les observations de leurs malades ou qui m'ont apporté leur concours dans l'élaboration de ce travail.

Je dois de particuliers remerciements au Docteur ALCAY, qui, avec toute son amitié et sa patience, a pratiqué les recherches hématologiques longues et ardues que nous rapportons.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIE

DOCUMENTS CLINIQUES	5
---------------------------	---

DEUXIEME PARTIE

Chapitre I. — TRANSMISSION DU PALUDISME EXPERIMENTAL	89
a — <i>Choix de la Souche</i>	89
b — <i>Modes de transmission</i>	91
Chapitre II. — EVOLUTION CLINIQUE	101
a — <i>Inoculation</i>	101
b — <i>Période d'incubation</i>	102
c — <i>Période d'invasion</i>	119
d — <i>Période d'accès</i>	124
Chapitre III. — EVOLUTION PARASITAIRE	135
Chapitre IV. — REACTIONS VISCERALES	155
a — <i>Synârôme d'asthénie cardio-vasculaire</i>	157
b — <i>Réaction Hépatique</i>	169
c — <i>Troubles Rénaux</i>	174
d — <i>Complications Pulmonaires</i>	180
Chapitre V. — REACTIONS TISSULAIRES	185
<i>Réaction du système réticulo-endothélial</i>	185

TROISIEME PARTIE

Chapitre I. — REACTIONS HUMORALES	211
<i>Evolution de la Réaction de Henry.</i>	
Chapitre II. — MANIFESTATION DE L'IMMUNITE.....	221
Chapitre III. — TRAITEMENT DU PALUDISME D'INO- CULATION	229
CONCLUSIONS	245
BIBLIOGRAPHIE	249

Sur nos graphiques, le taux de l'hématozoaire recherché à l'examen du sang, est indiqué en grisaille.

- + signifie : 1 à 10 formes par goutte épaisse.
++ — : 1 ou 2 formes par champ de goutte épaisse.
+++ — : 2 ou 4 formes par champ de goutte épaisse.
++++ — : plus de 10 formes par champ de goutte épaisse.

Les différentes formes du parasite sont représentées de la façon suivante:

Plasmodium malariae

-  formes jeunes (trophozoïtes).
 schizontes.
 rosaces et formes mûres.
 gamètes.

Plasmodium vivax

-  formes annulaires.
 schizontes.
 rosaces et formes mûres.
 gamètes.

Réaction de Henry

Pour représenter la réaction de Henry sur le papier, nous utilisons les signes suivants:

- ++++ signifie floculation intense.
+++ — floculation forte, très nette.
++ — floculation franche.
+ — floculation limite.
0 — réaction négative.

Nous donnons ainsi la valeur du floculat dans les 5 tubes de réaction. Un point sépare le ou les signes précisant l'état de la

réaction dans 2 tubes voisins. Un trait délimite la série en eau distillée de la série en eau salée; (le 3^e tube du premier groupe constitue le témoin en eau distillée, le 2^e tube du 2^e groupe, le témoin en eau salée).

Nous avons, dans le texte de nos observations, adopté la façon classique d'écrire la réaction.

Sur nos courbes, la première fraction correspond à la série en eau distillée, la seconde à la série en eau salée.

Les dénominateurs représentent les tubes témoins.

Exemple:
$$\frac{+ \cdot + \cdot +}{0} \quad \frac{}{0}$$

INTRODUCTION

Le paludisme d'inoculation a acquis actuellement une place importante dans l'arsenal thérapeutique parmi les méthodes de pyrétothérapie.

Depuis les premiers essais d'impaludation de WAGNER JAUREGG, en 1917, paraît une suite ininterrompue de travaux qui cherchent à préciser la technique et les contre-indications de la méthode, à évaluer ses résultats thérapeutiques, à interpréter son mécanisme d'action. Mais en regard de ces problèmes, riches encore d'inconnues, on ne saurait négliger l'intérêt biologique et expérimental du paludisme provoqué.

En l'état actuel de nos connaissances, le laboratoire ne nous permet d'étudier que le paludisme des oiseaux, analogue lointain du paludisme humain, maladie parasitaire relevant d'ailleurs d'hématozoaires distincts, du *Plasmodium relictum* et de ses variétés.

L'expérimentation vraie manque toujours en matière de paludisme.

Les tentatives de culture de l'hématozoaire, de transmission de l'affection à l'animal ont toutes échoué.

Comment alors ne pas concevoir tout l'intérêt expérimental du paludisme transmis à titre thérapeutique?

Depuis le jour de l'inoculation, l'évolution complète de l'infection peut être suivie dans sa phase d'incubation, sa période fébrile, cliniquement comme hématologiquement.

Seule, la malaria provoquée permet d'éclaircir certains problèmes biologiques que soulève le paludisme spontané : tel, celui de l'immunité palustre.

Sur les conseils de notre Maître, M. le Professeur RAYNAUD, nous avons voulu considérer ce paludisme expérimental comme une véritable entité morbide, abstraction faite de l'affection qui avait pu motiver son application.

A vrai dire, peu d'auteurs ont envisagé la question sous cet aspect spécial. Sans doute, des faits cliniques et hématologiques ont attiré l'attention, dès les premières impaludations. Mais aucune étude d'ensemble n'a été réalisée.

Cependant, au travers de certaines publications se devine déjà un courant d'idées, qui oriente actuellement cliniciens et biologistes vers l'étude du paludisme expérimental.

La plupart de ces travaux s'attachent surtout à élucider certains points particuliers du problème: du point de vue clinique, WAGNER JAUREGG, GERSTMANN, DATTNER, WETHMAR ont précisé quelques-uns des caractères évolutifs.

Du point de vue hématologique, SPEIERER, WETHMAR, WENDLBERGER, KRAUSS, KNIGHT se sont particulièrement attachés aux rapports du paludisme d'inoculation et des groupes sanguins.

Le paludisme expérimental a permis aux auteurs italiens CUBONI et MILANI, aux Roumains EUSTATZIU et IONESCO, CIUCA BALLIF et VIERU d'apporter des faits nouveaux pour l'étude du problème de l'immunité.

Dans le domaine de l'anatomie-pathologique, les auteurs américains BRUETSCH et M. BAHR sont les premiers à préciser les modifications tissulaires qui relèvent de l'infection provoquée.

Enfin, au sujet des diverses modalités de transmission de la malaria artificielle, le paludisme expérimental anophélien a suscité les très belles recherches des auteurs anglais, JAMES, JAMES et SHUTE, W. YORKE et MACFIE.

En somme, rares sont les travaux d'ensemble. Ces toutes dernières années, en France, une tendance s'affirme à examiner de plus près la malariathérapie sous l'angle du paludisme.

Citons les publications de GUILLAIN et MOLLARET. Enfin un certain nombre de thèses paraissent sur ce sujet, celle de PIROT, en 1931, qui rapporte 30 cas de paralysie générale traitée par malariathérapie, mais reste encore trop imprégnée des disciplines neurologiques, celle de JOURNE (Paris 1932), revue générale qui ne s'illustre que de trois observations de réimpaludation. Enfin la thèse d'IMBERT, en 1933, envisage l'ensemble des notions nouvelles qu'apporte le paludisme expérimental, mais sans documents originaux.

Nous-même avons analysé un certain nombre de cas d'impaludation thérapeutique observés dans les services de notre Maître, M. le Professeur RAYNAUD, par nos amis les Docteurs CATTOIR et MARILL.

Outre ceux-ci, depuis deux ans, nous avons réalisé personnellement de nombreuses inoculations. Notre travail repose ainsi sur trente observations.

En nous fondant sur ces documents, nous avons cherché à préciser l'évolution clinique et parasitaire du paludisme d'inoculation, à évaluer les réactions qu'il suscite dans l'organisme. Lorsque l'occasion le permettait, nous avons tenté d'établir un parallèle avec le paludisme naturel, afin de bien mettre en lumière et les similitudes et les oppositions qui peuvent exister entre eux. Mais, nous nous sommes surtout efforcé de condenser autour de

nos observations cliniques, le maximum de renseignements bibliographiques.

Dans ce travail, nous avons délibérément négligé l'aspect neuro-psychiatrique, sous lequel nos observations pouvaient être entrevues, pour demeurer dans le cadre exclusif du « paludisme expérimental ».

PREMIÈRE PARTIE

Documents Cliniques

DOCUMENTS CLINIQUES

Choix des malades.

La conception spéciale avec laquelle nous avons abordé notre sujet nous a permis de nous échapper du cadre assez restreint de la paralysie générale et d'appliquer le paludisme au traitement d'autres affections. Seules des contre-indications notoires, tirées de l'examen général et de la découverte de tares viscérales indiscutables nous ont empêché d'étendre encore notre expérimentation sur un plus grand nombre de malades.

Certains de ceux-ci ont été hospitalisés dans le service de notre Maître, M. le Professeur RAYNAUD, et ont pu être suivis d'une façon complète; de même, dans plusieurs services de l'Hôpital de Mustapha, grâce à l'obligeance de M. le Professeur POROT et de M. le Professeur agrégé BENHAMOU. Un deuxième groupe concerne certains sujets traités en clinique ou à domicile et là, nous avons rencontré, malgré toute l'obligeance qu'on nous a témoignée, les difficultés familiales inhérentes à telle situation.

Contrôle de l'évolution.

Dans la majorité de nos observations, le bilan clinique était établi avant toute impaludation et les épreu-

ves précisant l'état fonctionnel des différents appareils, réalisées dans la mesure du possible.

Dès l'inoculation, le malade était suivi, sa température prise plusieurs fois dans la journée, toutes les deux ou trois heures et plusieurs fois dans la nuit. Cette dernière précaution est absolument primordiale et nous rapportons à ce sujet un cas de double quarte où tous les accès furent nocturnes.

Les recherches d'hématozoaires furent toutes pratiquées selon la technique de la goutte épaisse. Ces examens ont été journaliers pendant l'incubation, comme pendant la période fébrile, chez la plupart de nos malades. Souvent, plusieurs examens par jour ont été effectués et nous en exprimons plus loin l'utilité.

Parallèlement, nous avons suivi l'évolution de la réaction de HENRY.

Nous affirmons la nécessité de poursuivre ces recherches pendant et après le traitement anti-malarique.

Les réactions de l'organisme furent étudiées soigneusement au niveau des différents appareils. Nous aurons l'occasion, à ce propos, de décrire nos méthodes d'exploration et d'en exprimer les enseignements qui en découlent.

Mais il nous a semblé particulièrement intéressant de suivre des malades impaludés longtemps après la fin de leur période fébrile. Les observations de ces sujets que l'on suit à dates régulières pendant de longs mois, deux ans pour certains, sont pleins de fruit. Certains obstacles s'opposèrent cependant à notre expérimentation. Il est du domaine de l'impossible de réaliser chez un même malade, même docile, toutes les épreuves fonctionnelles viscérales. Une étude complète ne peut être étendue que sur un ensemble de cas important.

TABLEAUX SYNOPTIQUES RÉSUMANT
NOS TROIS SÉRIES D'INOCULATION

PREMIÈRE SÉRIE : QUARTE

DONNEUR: MIL. Ben KAD..., hospitalisé le 6 Novembre 1931, salle Hardy.

Malade présentant des accès fébriles avec les trois stades classiques (frissons, chaleur, sudations). Température oscillant entre 39° et 40°. Périodes fébriles depuis 3 ans. Splénomégalie qui déborde de 3 travers de doigt le rebord des fausses-côtes.

Présence d'œdème des membres inférieurs. Anémie.

Examen sanguin: 3-11-31: schizontes et gamètes de *plasmodium malariae*. — Triple quarté.

8-1-32: HENRY: ++, ++, ++, 0 — +, 0

1	Sem. — P.G. — 24-11-31 — i.v. —————	2	Pucl. — Tabès — 15-12-31 — i.v.
3	Rev. — P.G. — 22-12-31 — s.c. —————	5	Refl. — P.G. — 9-2-31. i.v.
4	Ago. — Labyrinthite Syph. — 27-1-32 — s.c.		
6	Rouss. — Parkinson — 27-2-32 — s.c. —————	7	Garc. — I G. — 19-3-32. — i.v.
8	Sint. — P.G. — 16-4-32 — i.v. —————	9	Rei. Z — Men. radic. Syph. — 14-5-42. — i.v.
10	Garc. — P.G. — 28-5-32 — i.v.		
11	Gu. V. — P.G. — 20-7-32 — i.v.		
12	Cal. — Tabès — 14-8-32 — i.v.		
13	Cam. — P.G. — 5-9-32 — i.v.		
14	Chac. — Démence précoce — 20-10-32 — i.v.		
15	Cors. — P.G. — 14-3-32 — i.v.		

DEUXIÈME SÉRIE : TIERCE BÉNIGNE

1° — Un cas isolé: Donneur: Paludéen présentant une double tierce.

Inoculé: Kalif. b. H. P.G. 24-11-31 — i.v.

2° — Série — Donneur:

Mme A..., présente depuis 8 jours des accès quotidiens. La veille de la transmission, accès à 40°.
 Dans le sang: présence en abondance de Plasmod. Vivax. Double tierce.

16 Fass. Mok. — P.G. — 17-5-33 — i.v.

15 Cors. — P.G. — 17-5-33 — i.v. ————— 12 Cal. — Tabès — 14-6-33 — i.v.

17 Boy. — P.G. — 27-5-33 — s.c. 17-6-33 — i.v. ————— 18 Lor. — P.G. — 21-6-33 — s.c.

20 Belk. — P.G. — 23-7-33 — i.v. ————— 19 Ferr. — P.G. — 30-6-33 — s.c.

DONNEUR:

SAIF, TAH..., hospitalisé salle Laveran. A présenté des accès typiques, les 3, 6, 9 et 12 Octobre, à 40°3.

Le 10 Octobre : Présence dans le sang de 2 à 3 formes de plasmodium malariae par champ de goutte épaisse: nombreuses rosaces, formes jeunes, formes moyennes, gamètes. TRIPLE QUARTE.

22-Chi. -- P.G. -- 17-11-33-i.v. ——— 21-Thom. -- P.G. 14-10-33--i.v. ——— 24 Yed. Seh. -- P.G. 22-11-33-i.v.

23-Ban. -- P.G. -- 25-11-33-s.c.

26-Grimb. -- P.G. -- 5-1-34-i.v. ——— 27 Lucc. -- 26-1-34-i.v.

28-Chouc. -- P.G. -- 29-1-34-i.v.

(1)

29-B. Aouc. Parkinson -- 3-3-34 -- i.v. ——— 31 Bo -- P.G. -- 1-4-34 -- i.v.

30-Zing. -- P.G. -- 22-3-34 -- i.v.

32-Moh. Alou. -- P.G. -- 22-4-34 -- i.v. ———

34 -- S. -- P.G. -- 29.5.34 -- i.v.
35 -- Trem. -- P.G. -- 30.5.34 -- i.v.
36 -- Mor. -- P.G. -- 30.5.45 -- i.v.
37 -- Alm. -- P.G. -- 30.5.34 -- i.v.
38 -- P. Meil. -- P.G. -- 11.6.34 -- i.v.

33-Fag. -- P.G. -- 9-5-34 -- i.v. ———

(1) Notre travail ne comprend pas les observations des huit derniers malades, récemment inoculés, dont l'affec-
tion évolue actuellement sous notre surveillance.

Observations

Première Série : Paludisme quarte.

OBSERVATION N° I

SEMR. MOUL..., mécanicien, âgé de 39 ans, entre le 20 septembre 1931, à la salle Hardy.

DIAGNOSTIC: Paralysie générale progressive.

Examen général: Rate et foie de volume normal. Tension artérielle 14-9. Fond d'œil normal.

Dans le sang: urée, 0 gr. 31 0/00.

Dans l'urine: absence d'albumine, de glucose, de pigments et sels biliaires.

Antécédents: pas d'antécédents palustres. Ethylisme.

IMPALUDATION: le 7 novembre 1931. Inoculation sous-cutanée de 5 cc de sang infecté par plasmodium malariae, provenant du donneur initial (Observation voir Tableau I). Absence de fièvre de choc.

Incubation de 26 jours. Aucun trouble fonctionnel.

Pas de fièvre d'invasion.

Période fébrile.

Premier accès le 5 déc. 32, sensation subjective de chaleur. Pas de frisson, peu de sudations.

A partir du 4^e accès, la courbe fébrile prend le type quotidien. Les 5 premiers accès ne dépassent pas 39°; les suivants atteignent et dépassent 40°. Les deux derniers jours la température reste continue à 40°. Le malade fait en tout 9 accès. On est frappé par l'absence de rémission complète dans l'intervalle des accès; la température minima ne descend pas au-dessous de 38°.

Manifestations fonctionnelles: pâleur, amaigrissement, diminution de l'appétit. Pas de vomissements, légère constipation depuis le début.

Traitement anti-malarique. —

Le jour du 9^e accès, on donne 0,90 de quinine per os et 0,03 de plasmochine. Pendant 8 jours, plasmochine: au total, 0 gr. 31. On poursuit le traitement par le stovarsol: 3 injections intra-

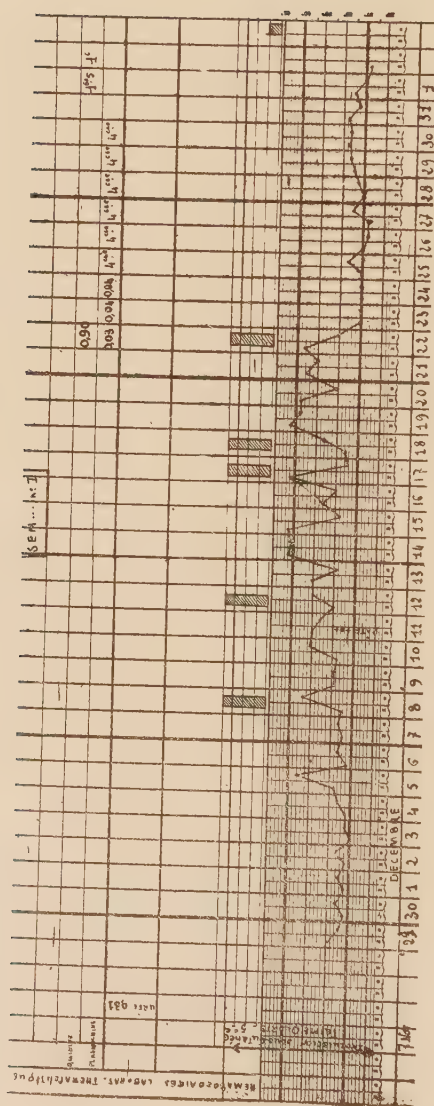


Fig. 1. — OBSERVATION I

veineuses de 1 gr. 50 pendant 3 jours, puis injection tous les 4 jours, jusqu'à la dose totale de 22 grammes.

Contrôle Parasitaire: Les hématozoaires ont été trouvés en très grande abondance, au 4^e, au 7^e, au 8^e accès. A la fin du traitement par la plasmochine et après les 2 premières injections de stovarsol, présence de quelques hématozoaires. Par la suite, les recherches ont été faites systématiquement à chaque injection de stovarsol et n'ont jamais permis de caractériser le parasite dans le sang du malade.

Réaction de Henry :

8-1-32 : (3^e injection de stovarsol) +.0.0—0.0.

16-1-32 : (5^e — — —) + + + . + .0—0.0.

6-2-33 : (6^e — — —) 0.0.0—0.0.

20-2-33 : (5^e — — —) 0.0.0—0.0.

27-2-32 : Deux mois après cessation des accès: + + . + .0—0.0.

REACTIONS VISCERALES. —

Rate. — déborde de un centimètre le 11 décembre; déborde de 3 travers de doigt, le 21 décembre.

Cœur. — Pas de modifications des bruits du cœur. T.A. abaissée, à la fin de la période fébrile, le 22 décembre: 10 1/2-6.

Rien à signaler au niveau des autres appareils.

Le malade n'est plus suivi, un mois et demi après l'arrêt des accès.

OBSERVATION N° II

PUGL..., pêcheur, âgé de 42 ans, entre à la salle Hardy, le 16 Janvier 1929.

DIAGNOSTIC: Tabès.

Examen général. —

Cœur. — Bruits normaux. T.A. 17-12.

Foie. — Déborde le rebord des fausses côtes, sensible à la palpation.

Rate. — Ni palpable, ni percutable.

Reins. — Pas d'éléments anormaux dans les urines.

IMPALUDATION, le 15-12-31. Reçoit par voie intra-veineuse 5 cc de sang du malade précédent. Le lendemain, délire aigu nécessitant l'évacuation sur un asile d'aliénés de France. Mauvais état général.

Aucune nouvelle de ce malade.

OBSERVATION N° III

REV..., contremaître électricien, est âgé de 46 ans. Malade de clientèle urbaine.

DIAGNOSTIC. — Paralytic générale progressive.

Examen général: Foie gros, bosselé, dur. *Pas de splénomégalie.*

Tension artérielle: 13,5-9.

Antécédents: pas de paludisme. Gros éthylysme.

IMPALUDATION. — Le 22-12-31, injection de 5 cc de sang par voie sous-cutanée.

Donneur: Malade n° 1, au 9° accès (température 38° 9; dans le sang nombreux hématozoaires). Pas de fièvre de choc.

Incubation de 12 jours. — *Période d'invasion d'un jour:* état subfébrile à 37° 9.

Période fébrile. — Apparition d'accès typiques violents, dépassant pour la plupart 40°. Rythme très irrégulier. Le malade fait 13 accès. Les rémissions entre les 5 derniers sont peu marquées, ne descendent pas au-dessous de 38°.

Traitement anti-malarique: 4 gr. de quinine et 0 gr. 12 de plasmochine en 5 jours. Apyrexie 2 jours après le début de ce traitement. Après un intervalle de 3 jours, 2 gr. 40 de quinine et 0 gr. 08 de plasmochine en 4 jours. Pendant les 3 semaines suivantes, traitement de consolidation: 0 gr. 60 de quinine et 0 gr. 01 de plasmochine pro die, 3 jours par semaine. *Au total:* 11 gr. 80 de quinine et 0 gr. 29 de plasmochine.

Contrôle parasitaire: Au deuxième accès franc, pas d'hématozoaires. Au 5° accès, nombreux hématozoaires: formes jeunes, rosaces, gamètes. Aux 10° et 12° accès: très nombreuses formes jeunes, rosaces, gamètes.

Disparition des hématozoaires, 8 jours après le début du traitement.

Réaction de Henry:

Le 15-1-32 : 5° accès + + + + + .0 — + + .0.

Le 31-1-32 : 2° jour du traitement + + + . + .0 — 0.0.

Le 13-2-32 : 14 jours après l'arrêt des accès: + .0.0 — 0.0.

Réactions viscérales. — Rate palpable au 5° accès, non perceptible, 9 jours après le début du traitement.

EVOLUTION. — Bon état général pendant 6 mois. En novembre 1932, neuf mois après l'arrêt des accès, rechute du paludisme: accès cliniquement typiques. Pas de contrôle hémato-logique.

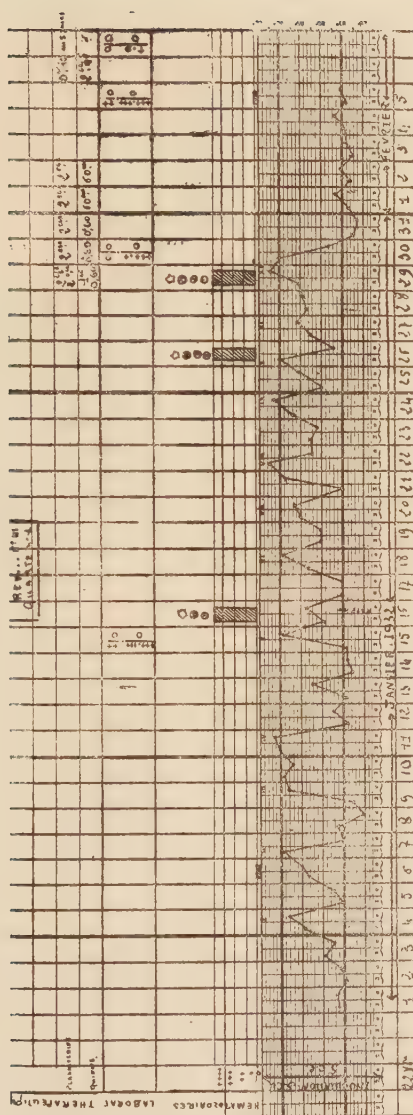


Fig. 2. — OBSERVATION III

Un an après, en juin 1933, internement.

Revu, en mars 1934, à la clinique du D^r Valence. Pas de rechute depuis deux ans. Absence d'hématozoaires. Henry négatif.

OBSERVATION N° IV

AG. MOH..., âgé de 30 ans, entre à la salle Hardy, en Décembre 1931.

DIAGNOSTIC: hérédo-syphilis massive de l'oreille interne.

Examen somatique: bon état général. Signes de sclérose pulmonaire et bronchite chronique. Absence de bacilles de Koch, germes banaux dans l'expectoration.

Rate de volume normal. Pas d'hématozoaires dans le sang. Réaction de Henry négative. Urée: 0 gr. 50 0/00.

Antécédents. — Pas de paludisme.

IMPALUDATION. — Le 27-1-32, injection sous-cutanée de 5 cm³ de sang.

Donneur: malade n° 3. (Température 39°; toutes les formes de parasites dans le sang).

Absence de fièvre de choc.

Temps d'incubation de 28 jours. Le 11-2-32, dans la nuit, sensation de chaleur, transpiration abondante, température à 38°. Dans le sang, une rosace pour tout un étalement. Succède à cet accident une période d'apyrexie, avec température maxima à 37° 5, mais présence en abondance croissante de parasites.

Période fébrile. — Apparition du premier accès à 39°9, le 23-2, avec sensations objectives: frissons, chaleur et sudations. Accès quotidiens pendant 5 jours, à chaque fois plus intenses. Le 28-2, accès à 40°.

Traitement anti-malarique: sur la notion d'une chute tensionnelle importante, on décide l'interruption des accès. On prescrit 0 gr. 0025 de *plasmochine* en injection intra-veineuse, 0 gr. 032 en intra-musculaire. Les 3 jours suivants, une injection quotidienne de plasmochine. Au total, 0 gr. 1312 du produit en 4 jours. Le lendemain du début du traitement, un accès très violent se produit. Apyrexie au 3^e jour, mais, pendant les 4 jours de traitement, persistance en abondance des parasites, qui ne disparaîtront que 7 jours après le début du traitement. Le 14-3, après 15 jours d'apyrexie, élévation de température à 39°, avec frissons et sudations.

Pendant le mois suivant, le 4 avril, présence de parasites; pas de température. On consolide le traitement en 7 jours par 7 gr. de *quinine* per os, et de 0,32 de plasmochine. *Au total: quinine: 7 gr.; plasmochine: 0 gr. 4512.*

Contrôle parasitaire. — Apparition au 17^e jour de l'incubation d'une rosace par étalement. Le 12-2, rares formes jeunes. Le 13-2, quelques schizontes, apparition de gamètes. Le 14-2, formes jeunes et formes adultes. Le 16-2, nombreux schizontes. Le 17-2, présence surtout de rosaces, schizontes et nombreux gamètes. Le 18-2, nombreuses formes jeunes, schizontes mûrs, gamètes. Le 20-2, toutes les formes, 10 par champ. Le 21-2, même tableau.

Pendant la période fébrile: le 24-2, 12 parasites par champ. Le 25-2, vingt parasites par champ. Le 27-2, trente par champ de goutte épaisse.

Après le début du traitement: le 23, le 1-3, 10 hématozoaires par champ, de toutes formes. Le 3-3, diminution nette. Disparition complète le 4. Le mois suivant, réapparition des parasites: le 4-5, formes en bandelette. Le 8-5, même examen.

En mai 1932, absence d'hématozoaires.

Réaction de Henry:

Pendant la période d'incubation,

26-1 : 0.0.0—0.0.

29-1 : 0.0.0—0.0.

5-2 : +.0.0—0.0.

6 jours avant l'apparition des hématozoaires,

20 et 23-2, 0.0.0.—0.0.

Pendant la période d'accès:

24-2 : + + +.0—+.0.

25-2 : + +.0.0—0.0.

28-2 : +.0.0—0.0.

29-2 : +.0.0—+.0.

1-3 : +.0.0—0.0.

2-3 : +.0.0—+.0.

5-3 : + + +.0—+.0.

12-3 : + + +.0—+.0.

19-3 : + + +.0—0.0.

Au moment de la rechute et de la réapparition des parasites dans le sang:

3-4 : + + +.0—+.0

15-4 : + + +.0—0.0

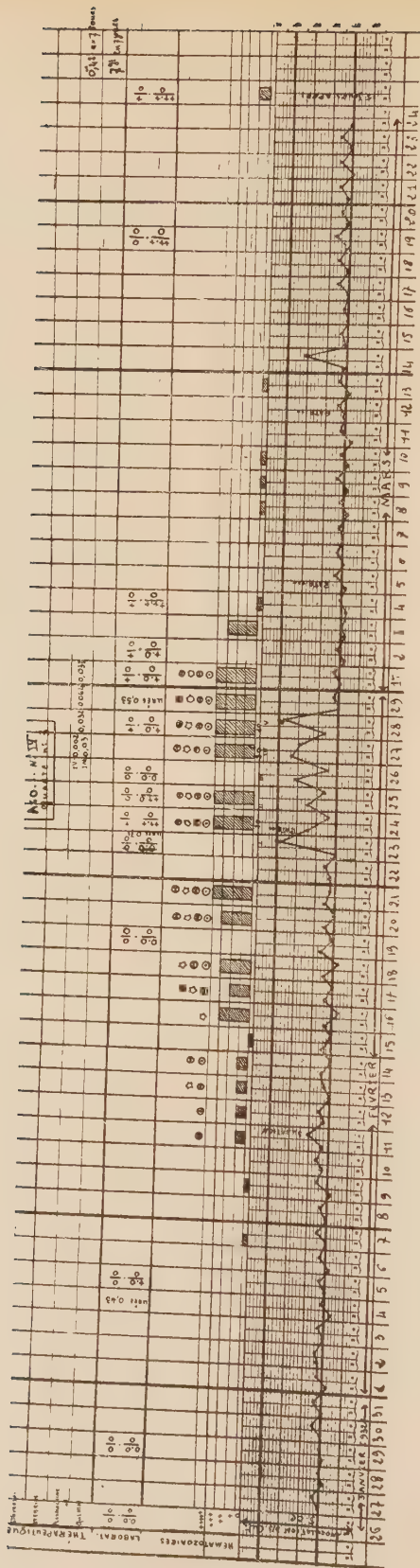


Fig. 3. — OBSERVATION IV

Après traitement de consolidation:

23-4 :	0.0.0—0.0
27-4 :	+ .0.0—0.0
4-8 :	0.0.0—0.0

En résumé, réaction faiblement positive une fois pendant l'incubation, fortement positive au premier accès. Négativation 99 jours, après la fin du traitement de consolidation, 116 jours après le début du premier traitement anti-malarique.

Réactions viscérales:

Cœur: avant les accès, tension art. 10,5-6,5 (Vaquez).

Après le premier accès, tension abaissée à 9,5-7. Un mois après l'évolution fébrile, 10-6,5.

Rate palpable à l'inspiration, le lendemain du premier accès; hypochondre gauche douloureux. La rate déborde encore, de 2 travers de doigts, le rebord des fausses-côtes, 8 jours après le début du traitement.

Disparition de la splénomégalie après le traitement de consolidation, en avril.

Sang: le 9 mars, 3.360.000 globules rouges et 9.340 globules blancs.

Formule leucocytaire, 10 jours après l'arrêt de la fièvre:

Polyn. neut	50
Lympho	41,5
Mono	5,5
Eosino	1
Cellules de Turk	2

Urée pendant l'incubation..... 0,43 0/00.

24-2, au début des accès..... 0,71 0/00.

1-3, après traitement 0,53 0/00.

12-8, 6 mois après les accès.... 0,43 0/00.

Etat général: avant l'inoculation, poids: 54 kilogs 300; à la suite du traitement anti-malarique: 54 kilogs 800.

Le malade est sorti de l'hôpital en juillet 1932. Pendant ce temps de surveillance de 5 mois: pas de rechute, rate normale quant à ses dimensions, recherches d'hématozoaires négatives.

OBSERVATION N° V

REFF., comptable, âgé de 31 ans, entre à la salle Hardy, le 2 janvier 1932.

DIAGNOSTIC. — Paralyse générale progressive.

Examen général. — Cœur: Bruits normaux. T.A. 11-7.

Foie : déborde légèrement les fausses côtes.

Rate : percutable.

Rien à signaler au niveau des autres appareils.

Antécédents. — *Pas de paludisme.* Ethylisme.

IMPALUDATION. — Une première inoculation intra-veineuse de 5 cc de sang parasité par *plasmodium vivax* reste infructueuse. On inocule alors le 9 février, 5 cc de sang intra-veineux; *donneur*: malade n° 4 (quarte).

Pas de fièvre de choc. Trois jours après l'inoculation, température à 39°, puis apyrexie les jours suivants. Pas d'hématozoaires dans le sang. Le malade présente une agitation et un délire tels qu'il doit être évacué sur la clinique du D^r Valence.

Le 7 mars, la réaction de Henry est légèrement positive. Aussi, le 11 mars, l'absence d'hématozoaires, et l'apyrexie complète, font instituer un traitement au *Dmelcos*. On pensait que le choc pourrait déclencher le paludisme. Après la première injection de *Dmelcos*, la température oscille pendant 3 jours autour de 39°. On ne trouve toujours pas l'hématozoaire dans le sang. Jusqu'au 17 avril, on pratique 13 injections de *Dmelcos* de 2 en 2 jours, alternant avec des injections de 1 gr. de *Stovarsol*. Au total: 21 grammes de *stovarsol*.

Le malade sort de la clinique, le 23 avril 1932, à la fin de ce traitement. Légère amélioration. Il doit revenir au bout de quelques semaines pour recevoir un nouveau traitement de *stovarsol* et au besoin pour une réimpaludation. Or, le 27 avril, le paludisme brusquement se déclenche, 84 jours après l'inoculation. Le malade commence une série d'accès irréguliers, souvent quotidiens qui évoluent pendant 25 jours. Le 10 mai, il est hospitalisé à nouveau.

Contrôle parasitaire. — Le 11 mai: formes mûres de *plasmodium malariae*. Le 12 mai: formes jeunes, formes mûres, rosaces, gamètes. Le 13 mai: nombreux schizontes et nombreux gamètes. Le 15 mai: toutes les formes.

Réaction de Henry:

Le 30-1-32 : 0.00—00: avant l'impaludation.

Le 13-2-32 : 0.00—00.

Le 5-3-32 : +.00—00

Le 17-5-32 : 0.00—00; à la fin de la période fébrile.

Réactions viscérales. — Rate: le 11 mai, déborde, sous les fausses côtes, de 3 travers de doigts.

Cœur:

11 mai, T.A.: 12 -7; indice: 5,5; T.My: 10 (après le 5^e accès);

12 mai, T.A.: 10,5-5; indice: 6 ; T.My: 7;

13 mai, T.A.: 11 -7; indice: 5,5; T.My: 10.

Urée: 11 mai: 0 gr. 15 0/00; 14 mai: 0,25 0/00.

Cholestérine: 0 gr. 91 0/00.

Albumines sériques: sérine, 30 gr. 80; globuline: 49,20. To-

tal: 80. Rapport $\frac{S}{G}$: 0,62.

Le malade est évacué, sur un service spécialisé, pour un délire sévère.

Malade revu en 1933. Pas de récurrence du paludisme; la réaction de Henry reste négative. Traitement au stovarsol. Amélioration psychique notable, qui reste stationnaire depuis 2 ans.

Actuellement (juin 1934): pas de récurrence; pas de splénomégalie; la réaction de Henry est encore négative (période totale de surveillance: 25 mois).

OBSERVATION N° VI

ROUS..., forgeron, âgé de 19 ans, entre à la salle Hardy, le 3 février 1932.

DIAGNOSTIC. — Syndrome Parkinsonnien.

Examen somatique: Foie débordant le rebord des fausses côtes, un peu douloureux.

Cœur normal. T.A.: 11-6,5.

Pas de splénomégalie.

Urée sanguine: 0 gr. 25 0/00.

Antécédents: Pas de paludisme, mais séjour de 3 mois aux Attafs, région d'endémie palustre. Réaction de Henry positive + + . + . 0—00.

IMPALUDATION. — Le 27 février, inoculation par voie intra-veineuse de 5 cc de sang. Donneur: malade n° 4; au début de son 4^e accès: température 39°; dans le sang toutes formes, 30 parasites par champ de goutte épaisse.

Le jour de l'inoculation, le malade était porteur d'une angine et présentait une température de 38°2. Le lendemain, angine érythémateuse beaucoup plus nette. Température à 40°. Présence dans le sang de rares formes en bandelette pendant 2 jours.

Incubation de 6 jours, apyrétique après guérison de l'angine. Absence totale de *fièvre d'invasion*.

Période fébrile. —

Début brusque du premier accès. Voici prises d'heure en heure, les températures de ce premier accès:

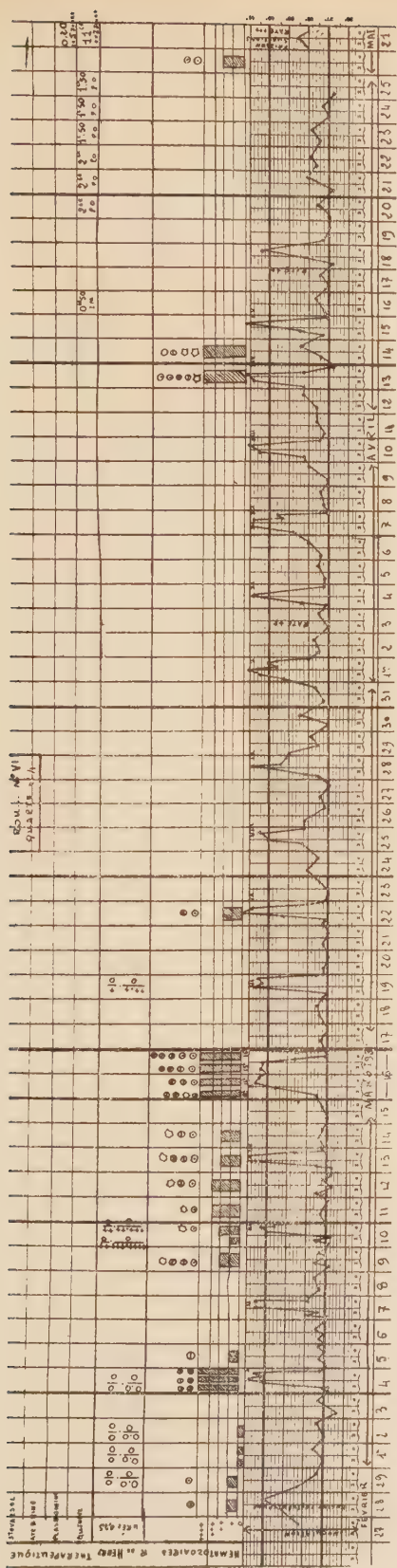


Fig. 5. — OBSERVATION VI

8 heures : 36°9	14 heures : 40°7	20 heures : 39°4
9 — : 37°	15 — : 40°5	21 — : 38°3
10 — : 36°9	16 — : 40°4	22 — : 37°4
11 — : 38°5	17 — : 40°6	23 — : 37°2
12 — : 40°	18 — : 40°5	
13 — : 40°4	19 — : 40°	

Jusqu'au 16 avril, courbe typique de quarte, de régularité parfaite. Les accès apparaissent toutes les 72 heures. Température maxima très élevée. Dans l'intervalle des accès, apyrexie complète à 37°. Le malade fait en tout 16 accès.

Traitement anti-malarique. — Le malade est assez fatigué par ses 15 accès et un traitement quinqué est institué le 17 avril, constitué par 11 grammes de *quinine* en 8 jours. A partir du 1^{er} mai, on consolide le traitement par 11 gr. de *quinine* en 7 jours. *Dose totale*: 22 gr. de *quinine*.

Apyrexie trois jours après le début du traitement; mais, le 17 mai, réapparition des hématozoaires dans le sang. Le 21 mai, frissons, sudations abondantes, température 38°5. On donne alors 0 gr. 20 de plasmochine par doses journalières de 0 gr. 04.

Contrôle parasitaire. — Le 4-3 (1^{er} accès): rares rosaces au premier examen. Deux heures après: rares rosaces. Puis, 2 heures plus tard: rares rosaces et schizontes. Le 9-3: toutes les formes. Le 10-3 (troisième accès): formes jeunes en grand nombre. Le 13: rosaces, gamètes, quelques formes jeunes.

Le 16-3 : 8 heures, T° 38°5 : toutes formes surtout rosaces.

— 14 — T° 40°4 : rosaces, formes jeunes, schizontes mûrs.

— 15 — T° 40°3 : toutes les formes, surtout rosaces.

— 16 — T° 38°5 : nombreuses formes annulaires et en bandelette, rares rosaces, gamètes.

21 heures: peu de changements, formes un peu plus évoluées, mais moins nombreuses.

Le 13 avril, très nombreuses formes jeunes et surtout en bandelette, gamètes. Le 14, très nombreuses formes adultes, rares formes en bandelette, gamètes très volumineux.

Dix-sept jours après la fin du traitement quinqué, le 13 mai, 2 formes annulaires dans une goutte. Après traitement par la plasmochine, disparition des hématozoaires.

Réaction de Henry.

Incubation: 1^{er} mars 32 : 0.0.0—0.0.

2-3 : 0.0.0—0.0

Période des accès:

4-3 : 0.0.0—0.0; au 1^{er} accès.
10-3 : + + + + . + + + . 0 — + + . 0; avant le 3^e accès.
10-3 : + + + . + + . 0 — + + . 0; après le 3^e accès.
19-3 : + + . + . 0 — + . 0
3-4 : + + + + . + + + + . + — + + . 0; surfloculation
au 11^e accès.
17-5 : + + + . + + + . 0 — + + . 0; début du traite-
ment.

Après traitement:

11-6 : + + . + . 0 — + . 0.
18-6 : + + . 0.0 — 0.0
23-6 : 0.0.0 — 0.0.

Réaction positive au 3^e accès; surfloculation au 11^e; négativation 30 jours après la fin du traitement par plasmochine.

Réactions viscérales. — Rate palpable au 2^e accès. Au 10^e accès, elle dépasse le rebord des fausses-côtes de 4 travers de doigt. Après traitement quinique, elle déborde de 3 travers de doigt. Au moment de la récurrence du 21 mai, rate palpable. Disparition après le traitement par la plasmochine.

Le malade est revu en janvier 1933: pas de récurrence; pas de splénomégalie; mais aucun contrôle hématologique n'a pu être pratiqué.

OBSERVATION N° VII

(Malade, dont l'impaludation nous a été confiée
par M. le Professeur POROT).

GAR. FR... est âgé de 24 ans.

DIAGNOSTIC. — Paralysie générale juvénile.

Examen somatique. — Cœur : Rétrécissement mitral, découverte d'examen, puisqu'il n'existe aucun signe fonctionnel. T.A.: 10,5-6. *Pas de splénomégalie.*

Antécédents. — *Pas de paludisme.*

IMPALUDATION. — Le 19 mars 1932, inoculation par voie intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur*: malade n° 6 (jour de son 6^e accès); hématozoaires: toutes formes, en abondance.

Incubation: 5 jours. Le 2^e jour, température à 38°5, puis apyrexie.

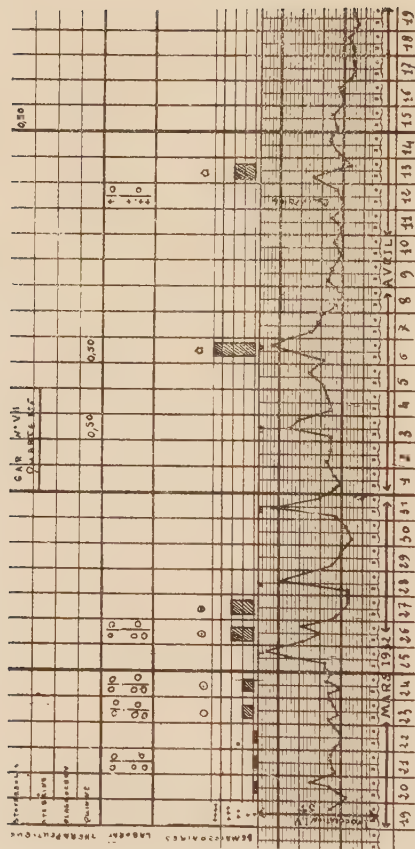


Fig. 6 -- OBSERVATION VII

Période fébrile. — Le 28 mars, apparition du 1^{er} accès, avec température à 40°4. Le malade fait 5 accès en tout. La courbe est irrégulière.

Traitement anti-malarique. — Le 3 avril, 0 gr. 50 de *quinine*. 3 jours après, nouvel accès, *quinine* 0 gr. 50. Apyrexie pendant 6 jours. Mais le 12 avril, collapsus cardiaque qui nécessite un traitement énergique: sérum glucosé, adrénaline, sparto-camphre. Les accès ne sont pas réveillés par l'administration d'adrénaline pendant trois jours. Le 28 avril, le malade revient salle Hardy. Consolidation du traitement par 7 gr. 50 de quinine et 0 gr. 20 de plasmochine en 10 jours. *Dose totale: quinine*, 8 gr. 50; *plasmochine*, 0 gr. 20.

Contrôle parasitaire. — Jusqu'au 23 mars, recherches d'hématozoaires négatives. Le 23 mars, au 4^e jour de l'incubation, rares formes jeunes. Le 24 mars, très rares formes jeunes. Le 26 mars, après le premier accès, nombreux schizontes. Le 27 mars, 2^e accès: nombreuses formes en bandelette. Le 12 avril, apparition des gamètes.

Du 22 avril au 10 mai, 6 examens négatifs. Cependant, le 3 mai, quelques formes annulaires. Le 29 mai, rares formes jeunes. Pendant le mois de juin, 6 examens négatifs.

Réaction de Henry.

Avant l'impaludation:

19-3-32 : 0.0.0—0.0

Pendant l'incubation:

21-3-32 : 0.0.0—0.0

23-3-32 : 0.0.0—0.0

Période d'accès:

26-3-32 : 0.0.0—0.0; au deuxième accès.

29-3-32 : 0.0.0—0.0

Après traitement:

12-4-32 : +.+.0—+.0; neuf jours après le début du traitement.

23-4-32 : +.0.0—+.0

30-4-32 : 0.00—0.0

17-5-32 : +.+.0—+.0

4-6-32 : +0.0—+.0

11-6-32 : +.0.0—+.0

18-6-32 : 0.0.0—0.0

8-7-32 : +.0.0—0.0

4-8-32 : +.+.0—+.0

REACTIONS VISCERALES:

Cœur: le 13 avril, 6 jours après l'arrêt des accès, au moment de la défaillance cardiaque T.A. 9,5-6.

Le 14, après traitement toni-cardiaque T.A. 10-5,5.

Le 18, T.A. 11,5-6,5.

Un an plus tard, T.A. 10,5-6.

Présence au dernier accès d'albumine dans les urines.

Le 19 avril, recherche de l'albuminurie négative.

Le malade est suivi, depuis 26 mois, dans le service de notre Maître. Nous n'avons pas observé de rechute. La rate n'est ni perceptible ni percutable. Les recherches d'hématozoaires demeurent négatives. La réaction de Henry se maintient à la négative.

OBSERVATION N° VIII

SINT. GAB..., comptable, âgé de 29 ans, entre à la salle Hardy, le 14 avril 1932.

DIAGNOSTIC: paralysie générale progressive à évolution lente.

Examen général. — Cœur: Clangor aortique. T.A. 11-8.

Foie et Rate de volume normal. Rien à signaler au niveau des autres appareils.

Sang: absence d'hématozoaires. Réaction de Henry négative.

Antécédents. — Pas de Paludisme.

IMPALUDATION: le 16 avril 1933, par inoculation intra-veineuse de 5 cc de sang. Donneur: malade n° 6, au lendemain du 15^e accès, température: 37°3, présence d'hématozoaires dans le sang.

Pas de fièvre de choc.

Incubation de 8 jours.

Période fébrile.

Le 24 avril, le premier accès débute sans fièvre d'invasion. La température atteint 40°5. Cinq accès se succèdent, au rythme de quarte simple, puis 5 jours d'apyrexie. Le 15 mars, rythme de double quarte. Enfin, à partir du 23 mars, accès quotidiens. La température est continue, oscillant autour de 40°. On commence le traitement curatif le 28 mai.

Traitement anti-malarique: Le 28, *quinine*: 0 gr. 40 en injection intra-veineuse et 0 gr. 50 per os.

Le 29, 1 gr. 50 de quinine intra-veineuse, 0 gr. 90 per os. La température persiste à 38°9.

Le 30, 1 gr. 50 de quinine intra-musculaire; température à 40°5, en plateau pendant une partie de la journée.

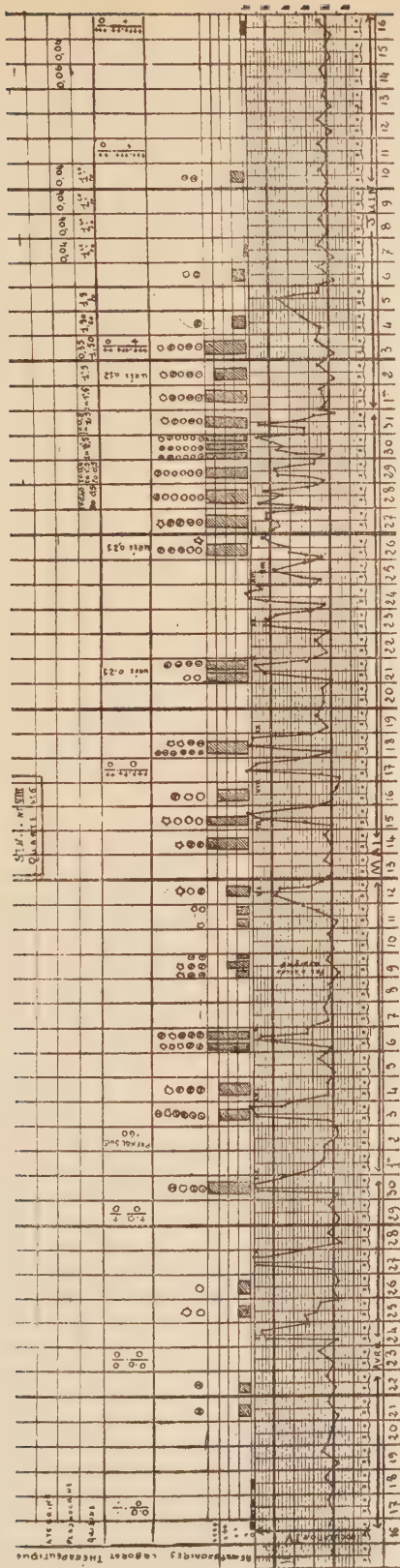


Fig. 7. — OBSERVATION VIII

Le 31, 1 gr. 50 de quinine intra-musculaire et 0 gr. 80 intra-veineuse.

A partir du 1^{er} juin, apyrexie, puis réapparition d'un accès le 5 juin à 40°5. A cette date, le malade a reçu au total 14 gr. 95 de quinine. Il a fait 13 accès, plus 6 jours de température persistante à 40°. On poursuit le traitement en administrant chaque jour 1 gr. de quinine et 0 gr. 04 de plasmochine per os. Au total, le 23 juin, le malade a reçu 22 gr. 95 de quinine et 0 gr. 48 de plasmochine. Le traitement a duré en tout 27 jours. Il s'agit d'un beau cas de résistance thérapeutique.

Contrôle parasitaire: Pendant la période d'incubation, présence au 5^e et 6^e jours d'hématozoaires dans le sang: rosaces uniquement.

Le 25-4, lendemain du premier accès, formes adultes, formes jeunes, un gamète tous les 4 champs.

Le 26-4: schizontes.

Le 30-4, accès à 41° qui débute à 13 h. 30; à 16 heures, toutes les formes.

Le 3-5: accès à 41°, débutant à 10 heures; à 15 heures, toutes les formes, mais surtout formes jeunes et en bandelette.

Le 4-5 : apyrexie, formes en bandelette et gamètes.

Le 6-5: température à 40°7; l'accès débute à 16 h. 45. Avant l'accès: rosaces, nombreux gamètes.

Le 9 avril, apyrexie complète: mais présence d'un cycle typique d'hématozoaires.

9 h. 30, 1 ou 2 formes par champ, schizontes mûrs, formes en bandelette, gamètes.

12 h. 5 ou 6 formes par champ, nombreuses rosaces, gamètes.

20 h., uniquement des schizontes jeunes, formes annulaires, pas de rosaces.

Le 11 mai, rares gamètes.

Le 12 mai, accès à 39°9, qui débute à 15 h.: rosaces, schizontes, gamètes.

Le 14 mai, dans le sang veineux injecté au malade n° 9: formes adultes de 48 h. Rosaces, gamètes.

Le 15 mai, accès à 41°2; nombreuses formes jeunes avec gamètes.

Le 16 mai, apyrexie à 7 heures: formes moyennes, rosaces.

Le 18 mai, accès à 41°3, qui débute à 9 h. 30; à 11 h.: pour 10 hématozoaires, 6 rosaces presque mûres, 2 gamètes, 1 forme moyenne, 1 forme jeune (10 hématozoaires par champ de goutte épaisse, en moyenne).

A partir du 26 mai, les hématozoaires sont au nombre de 10 à 15 par champ, de toutes formes.

Le 8^e jour du traitement, diminution du nombre des parasites: une forme mûre, une rosace par goutte.

Au 10^e jour du traitement, 2 formes mûres et gamètes par goutte.

Au 14^e jour, 2 formes moyennes. Puis, disparition complète des parasites: 4 examens négatifs dans le mois suivant.

Réaction de Henry:

Pendant la période d'incubation

17-4-32, 0.0.0.—0.0.

23-4-32, 0.0.0.—0.0.

Pendant la période fébrile

29-4-32, +.0.0.—+.0

17-5-32, + + +. + + 0 — + +.0.

Pendant le traitement

4-6-32, + + +. + + +. + — + +.0 : surfloculation.

11-6-32, + + +. + + +. + — + +.0 : surfloculation.

18-6-32, + + +. + + +. + — + +.0 : surfloculation.

Après disparition des parasites

8-7-32, +. +.0 — +.0

17-7-32, +.0.0 — 0.0

23-7-32, 0.0.0 — 0.0

24-8-32, 0.0.0 — 0.0

15-9-32, 0.0.0 — 0.0

8-11-32, 0.0.0 — 0.0

14-3-333, 0.0.0 — 0.0

2-2-34, 0.0.0 — 0.0

En résumé, réaction positive après le 3^e accès, réaction négative, 56 jours après le début du traitement. Malade suivi depuis 2 ans. La réaction est toujours restée négative.

REACTIONS VISCERALES:

Cœur: Le 3 mai, au 4^e accès, présence à l'auscultation d'un dédoublement du second bruit au foyer pulmonaire. T.A. 10-6.

Le 4 mai, assourdissement des bruits du cœur. Le dédoublement du second bruit persiste. T.A. 9,5-7.

Le 29 mai, en fin de période fébrile, assourdissement, dédoublement inconstant, tendance à l'égalisation des 2 silences.

Du 3 mai au 16 mai, soit du 4^e au 8^e accès, la tension artérielle a été suivie journellement avec l'appareil de Pachon. Le tableau suivant donne les résultats:

Date	Heures	Temp.	Pouls	Tens. Art.	Indice	T.A.My.	Epr.Lian.
3-5	12,15	40°8		17-6	2,25	9	
4-5	10	37°3	82	12-7	3/4	9	
5-5	10	37°5	84	10-6,5	3/4	9	
6-5	12	37°2	96	10-7,5	3/4	8,5	40''
7-5	12,25	37°3	102	10-7,5	1 1/4	9,5	1'20''
9-5	12	36°9	102	10,5-6,5	1 3/4	9	50''
10-5	12	37°	84	9,5-6,5	3/4	9	1'40''
11-5	12,45	36°9	84	10,5-6	1 3/4	9	70''
12-5	16	38°	84	10,5-6,5	3/4	8,5	
	21	37°5	92	9 -4	2 1/4	7	
13-5	12	37°1	80	9,5-5,5			1'10''
14-5	12	37°	80	11-6,5	1,5	10	
15-5	12	39°	124	12-8	3/4	11	
	18	38°	100	13-5	2,5	8	
16-5	12	37°	96	11-6	2	8	
1-6		37°		11-7	2	8	

Pendant toute l'évolution fébrile, aucune modifications notables du réflexe oculo-cardiaque ne peuvent être enregistrées.

Foie: pas de modifications du volume.

Rate: palpable à l'inspiration profonde et percutable sur trois travers de doigts, au 4° accés. A la fin de la période fébrile, la rate déborde de 4 travers de doigts le rebord des fausses-côtes: elle est percutable sur 6 à 7 travers de doigts. Dimension: 18 centimètres de long. Le 10 juin, diminution de volume de la rate. En fin de traitement, l'organe est à peine palpable mais reste percutable. Depuis, rate normale.

Poumons: Apparition de râles bronchiques sur les 2 plages pulmonaires au 11° accés.

Réactions humorales:

3 mai: élimination de la Phenol Sulfone Phtaléine. 60 %.

Urée sanguine:

Le 18 mai, urée 1 gr. 16 0/00 en plein accés.

Le 22 mai, urée 0 gr. 21 0/00.

Le 26 mai, urée 0 gr. 26 0/00.

Le 2 juin, urée 0 gr. 12 0/00.

Le 20 juin, urée 0 gr. 36 0/00.

Albumines sériques:

Le 7 mai, sérine 36 gr. 30; globulines 38 gr. 70;

S
rapport — : 0,93.
G

Le 26 mai, sérine 33 gr. 35; globulines 28 gr. 65;
S
rapport — : 1,16.
G

Recherches hématologiques:

Le 18 mai, au 9^e accès, globules rouges: 4.532.000; globules blancs: 8.560.

Formule leucocytaire:

Polyn	60
Lympho	25,5
Mono	13,5
Eosino	1

Le 2 juin, globules rouges: 3.800.000; globules blancs: 5.400.
Valeur globulaire : 1,06.

Actuellement (juin 1934), le malade est suivi depuis les 24 mois qui le séparent du traitement de la malaria. Durant cette période, aucune rechute n'a été observée. La rate est de dimensions normales. De nombreuses recherches d'hématozoaires sont restées négatives. La réaction de Henry est toujours demeurée négative.

Le malade a reçu entre temps, 3 séries, de 21 gr. chacune, de stovarsol après examen préalable du fond d'œil.

OBSERVATION N° IX

(Malade, dont l'impaludation nous a été confiée
par M. le Professeur agrégé BENHAMOU).

REH. ZOH..., âgée de 40 ans, est entrée le 4 avril 1932, à la salle Maillot.

DIAGNOSTIC: méningo-radiculite syphilitique.

Examen général. — Cœur: Bruits normaux. T.A. 18-9,5.

Foie et rate de volume normal. Présence d'hémorroïdes internes et externes.

Sang: urée, 0,20. Urines: traces d'urobiline. Pas d'autres éléments anormaux.

Antécédents. — Pas de paludisme.

IMPALUDATION. — Le 14 mai 1932, injection intra-veineuse de 1 cc 5 de sang. *Donneur:* malade n° 8, présentant de nombreux hématozoaires dans le sang (formes adultes de 48 heures, formes en bandelette).

Léger choc au cours de l'inoculation: violentes douleurs lombo-sacrées pendant 3 minutes, sudation abondante de la moitié supérieure du corps.

Période d'incubation de 23 jours. L'apyrexie n'est pas complète. Quelques manifestations sont à noter.

Le 21-5, à 8 h., frissons violents, sudation, température à 37°8;

Le 22-5, manifestations similaires;

Le 4-6, clocher à 38°;

Période fébrile. —

Le 7-6, premier accès à 39°9;

Le 10-6, température à 38°5;

Le 13-6, violent accès à 41°.

Puis, la courbe s'établit suivant un rythme de quarte simple, mais, les rémissions sont mauvaises, entre les accès.

Le 22 juin, le lendemain d'un accès, apparaît subitement une hypothermie à 35°6. Le dosage d'urée pratiqué la veille est de 1 gr. 0/00. On arrête immédiatement l'évolution du paludisme par une injection intra-musculaire de 0 gr. 50 de *quinine*. La température oscille autour de 37° pendant les 6 jours suivants. On pratique une nouvelle injection de quinine de 1 gr. 50. Le 29 juin, température à 38°1, puis apyrexie qui va durer 24 jours. Pendant cette période, la malade reçoit 6 injections de *cyanure de mercure*. Par suite d'une stomatite mercurielle, on est obligé de poursuivre le traitement par du *Novar*. Le lendemain de la 2^e injection de Novar, à la dose de 0 gr. 30, survient un accès typique à 40°. Puis, le paludisme se réveille, en une série d'accès qui surviennent tous les 2 jours, puis prennent un rythme de double quarte. On laisse ainsi évoluer 7 nouveaux accès que l'on interrompt par 1 gr. 50 de quinine en injection et 0 gr. 50 per os. Au bout de 12 jours d'apyrexie, on reprend la cure au Novar et on atteint 0 gr. 90 sans qu'aucun symptôme palustre ne se révèle.

Contrôle parasitaire:

14 mai : examen négatif;

19 mai : examen négatif;

20 mai : 2 formes annulaires;

25 mai : 1 forme adulte dans une goutte;

9 juin : 9 ou 10 formes mûres par champ de goutte épaisse;

13 juin : très nombreuses formes jeunes, dont plusieurs extra globulaires, très nombreuses rosaces, formes moyennes, nombreux gamètes;

16 juin : quelques formes jeunes, formes mûres adultes, très nombreuses rosaces en formation;

20 juin : toutes les formes.

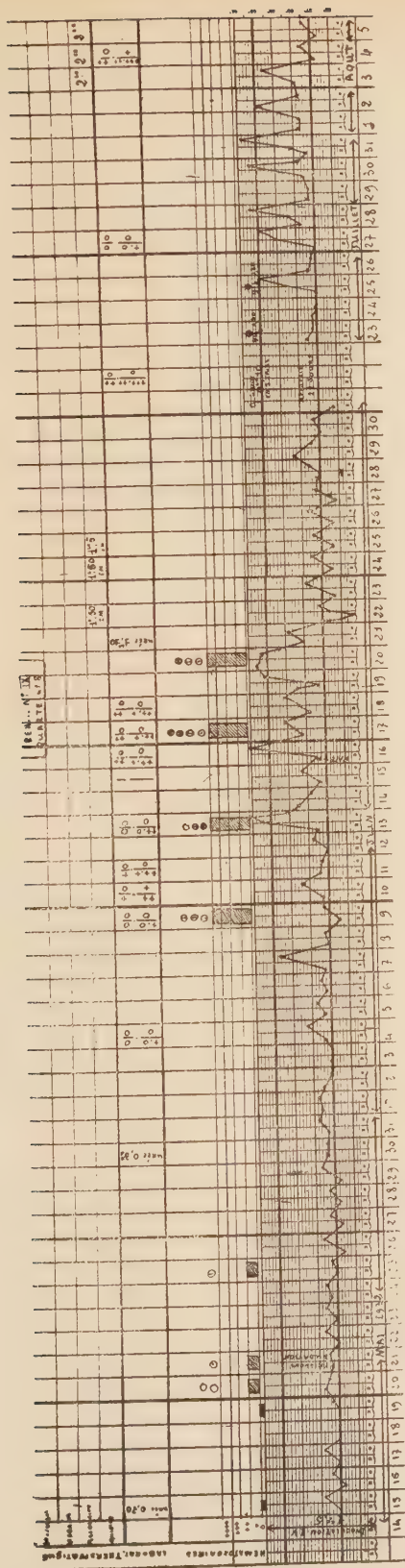


Fig. 8. — OBSERVATION IX

Réaction de Henry:

4-6 :	+ .0.0—0.0	1 ^{re} période fébrile.
9-6 :	+ .0.0—+ .0	»
10-6 :	+ .+ .0—+ .0	»
11-6 :	+ + .+ .0—+ 0	»
13-6 :	+ + .0.0—+ + .0	»
16-6 :	+ + .+ .0—+ + .0	»
17-6 :	+ + .+ .0—+ + .0	»
18-6 :	+ + .+ .0—+ + .0	»
8-7 :	+ + + .+ + .0—+ + .0	»
27-7 :	+ .0.0—0.0	(2 ^e période fébrile).
4-8 :	+ + + .+ + .+ —+ + .0.	(surfloculation) 2 ^e période fébrile.
13-8 :	+ + .+ .+ —+ .0	(surfloculation)

REACTIONS VISCERALES: La rate devient palpable à l'inspiration au 3^e accès.

Cœur: tension artérielle suivie au Pachon du 10 juin au 20 juin.

Date	Heures	Tempér.	Pouls	Tens. Art.	Indice	T. A. My.
10-6	—	38°2	96	11,5-8	2,5	9
10-6	12	—	—	11,5-8	1 1/4.	9
11-6	8	37°3	80	10,5-8	1 1/4	8
13-6	8	40°	—	14,6-9	2	11
13-6	10	41°	112	14 -6	3 1/4	9,5
13-6	12	40°	116	12 -6	1,5	9,5
14-6	9	37°8	112	11,5-8	2,5	9
16-6	11,30	40°5	116	10,6-5	1	7
16-6	15,30	40°	118	10,5-6,5	1 3/4	8
16-6	17	41°3	136	9 -6	1 1/4	6
19-6	12	39°1	104	11,5-8	1	8
19-6	14	40°1	120	10,6-5	1,1	7
20-6	9	40°4	120	10,6-5	1	7

Il ne nous a pas été donné de suivre la malade ultérieurement.

OBSERVATION N° X

GAR. M..., sans profession, âgée de 33 ans, entre le 11 avril à la salle Diday.

DIAGNOSTIC. — Paralyse générale progressive.

Examen général.

Cœur: auscultation normale. Tension artérielle: 12-9.

Foie et rate: de volume normal.

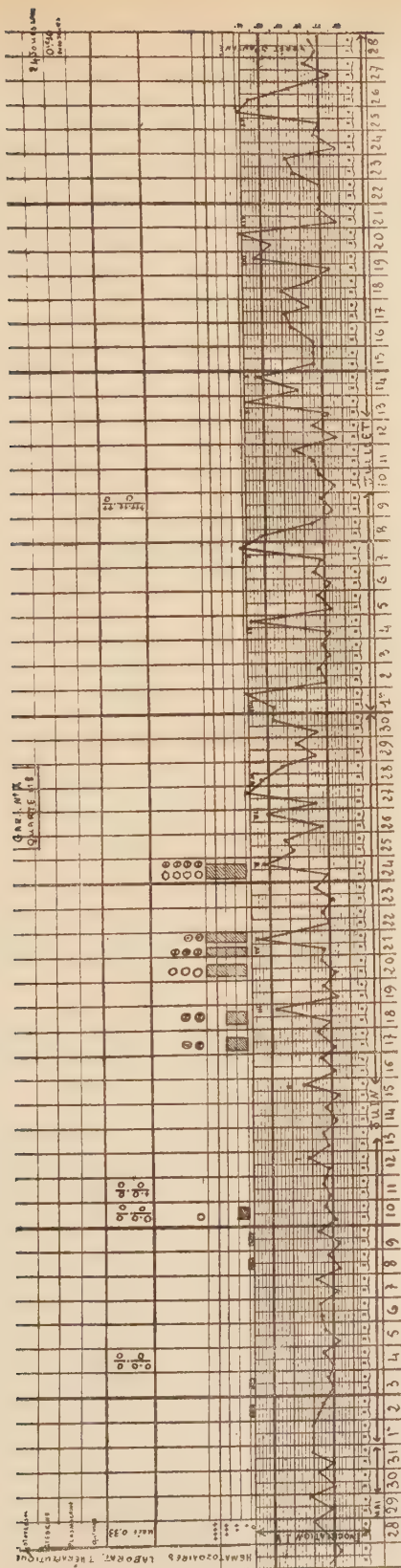


Fig. 9. — OBSERVATION X

Appareil pulmonaire: Thorax étroit. Vibrations normales; sonorité normale à l'auscultation, rien à signaler. Radiographie: pas de lésions pulmonaires.

Examens de laboratoire. — Albumines du sang: sérine: 31; globulines: 36,1. Rapport : $\frac{s}{g}$: 0,88.

Numération globulaire:

Globules rouges: 4.528.000; globules blancs: 9.720.

Formule:

Poly. neutro	62
Lympho	30
Mono	5
Eosino	3

Hémoglobine: 90; Valeur globulaire: 0,9.

Urée sanguine: 0 gr. 33 0/00. Élimination de la Phénol-sulfonphtaléine: 55 %.

Rien de pathologique dans les urines.

La malade appartient au groupe sanguin IV.

Antécédents. — *Pas de paludisme*; recherches d'hématozoaires négatives; réaction de Henry négative.

IMPALUDATION. — Le 28 mai 1933 par injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur*: Malade n° 8 (à ce moment chez le donneur: température à 40°. Hématozoaires: toutes formes très nombreuses).

Pas d'accidents de transfusion, mais température à 38° qui persiste pendant 3 jours.

Temps d'incubation: 15 jours. Le 12 mai, température à 38°. Le 15, température à 38°2.

Période fébrile.

Le 18, accès franc. Jusqu'au 5° accès, courbe régulière de quarte; augmentation progressive de la température à chaque accès.

Pendant huit jours, fièvre quotidienne irrégulière, avec quelques clochers à 41°. La malade fait en tout 16 accès, dont 10 dépassent 40°. Le 29 juillet, dernier accès à 39°.

Arrêt spontané des accès.

Au bout de 22 jours d'apyrexie, on soumet la malade à un traitement de sûreté de 0 gr. 30 de *plasmochine* en 10 jours. Puis, on commence une série de *stovarsol*.

Contrôle parasitaire. — Incubation: Les 5°, 6°, 11°, 12° jours de l'incubation, pas d'hématozoaires dans le sang. Au 13° jour d'apyrexie, 2 formes moyennes dans un étalement.

Période d'accès:

- 17 juin : Rosaces, formes moyennes.
 18 — : (3^e accès). Rosaces.
 20 — : (en apyrexie). Nombreux schizontes.
 21 — : (4^e accès). Très nombreuses rosaces; après l'accès, formes jeunes.
 24 — : (5^e accès). Rosaces, apparition de nombreux gamètes. Tendance à présenter un tableau de double quarte.

Réaction de Henry.

Incubation:

- 4 juin : 0.0.0—0.0.
 10 — : 0.0.0—0.0.
 11 — : +.0.0—0.0. (6 jours avant le 1^{er} accès).

Période d'accès:

- 8 juillet : + + + . + + . 0 — + + . 0.
 4 août : + + + . + + . 0 — + . 0. (6^e jour d'apyrexie spontanée).

- 13 — : + . + . 0 — 0.0. (15^e jour d'apyrexie).

Après traitement:

- 24 août : 0.0.0—0.0.
 29 — : 0.0.0—0.0.
 9 sept. : 0.0.0—0.0.
 24 — : 0.0.0—0.0.
 27 février 1933 : 0.0.0—0.0.
 4 mars, 13 mars 1933 : 0.0.0—0.0.

En résumé, la réaction de Henry a été légèrement positive la veille du 1^{er} accès; négative 24 jours après l'arrêt spontané des accès et 4 jours après le début du traitement.

REACTIONS VISCERALES. — Cœur: tension artérielle: 13-6, le lendemain de l'inoculation; 11,5-6, après le 12^e accès; 11-6, après le 17^e accès. A ce moment, assourdissement manifeste des bruits du cœur.

Pendant la période d'accès, globules rouges: 3.800.000; globules blancs: 5.960.

Formule leucocytaire:

Poly. neutro	10
Lympho	50
Mono	39,5
Eosino	0,5

Evolution ultérieure. — La malade est hospitalisée à nouveau, le 24 novembre 1932, pour fièvre, asthénie et mauvais état général. Bacilloscopie négative. Pas d'hématozoaires dans le sang.

Elle reçoit une série de 21 gr. de stovarsol, par injections sous-cutanées.

En janvier 1933, la température oscille autour de 38°. On tente une réactivation par une injection intra-veineuse de vaccin T.A.B. dilué, suivie de l'administration d'extrait surrénal. La température s'élève à 40°, mais les recherches de parasites et la réaction de Henry restent négatives. L'examen clinique ne révèle rien d'anormal; cependant, la malade tousse quelque peu; expectoration légère. La recherche du bacille de Koch, effectuée à plusieurs reprises, reste négative. Examen radiologique: lésions de sclérose pulmonaire bilatérale, le sommet droit s'éclaire peu à la toux. Le 31 mars, la malade quitte l'hôpital sur sa demande. Elle y revient, en juillet 1933, parce qu'à la suite d'un examen dans un dispensaire, la bacilloscopie s'est montrée positive. Depuis 3 mois, la symptomatologie pulmonaire s'est précisée: point de côté, toux, expectoration.

Radiographie: tuberculose ulcéro-caséuse du poumon droit, avec infiltration massive du lobe supérieur. Au sommet, image de spélonque arrondie.

On entreprend, le 6 août, un pneumothorax que l'on doit abandonner après 5 insufflations, par suite d'adhérences. Le 10 octobre, bacilloscopie très riche; la caverne a doublé sa dimension: La malade est dirigée sur un sanatorium de France.

En résumé: Tuberculose pulmonaire. Atteinte de l'état général et petits symptômes pulmonaires 2 mois après la malariathérapie. Premiers signes cliniques et radiologiques de certitude apparus 10 mois après l'impaludation.

En avril 1934, des nouvelles de la malade nous sont données par son mari. Amélioration très notable de la tuberculose pulmonaire permettant le retour en Algérie. Il ne semblerait pas que des rechutes du paludisme inoculé se soient manifestées.

OBSERVATION N° XI

(due à l'obligeance du Docteur IMBERT).

G. V..., âgé de 55 ans. Malade de clientèle urbaine.

DIAGNOSTIC: paralysie générale et tabès.

Examen somatique: aortite syphilitique; rate et foie de volume normal.

Antécédents: Accès paludéens typiques de nombreuses années auparavant.

IMPALUDATION: le 20 juillet 1932, par injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur*: malade n° 10, le jour de son 13^e accès. Pas de fièvre de choc.

Incubation de 7 jours. Courbe fébrile irrégulière. Le malade fait au total 12 accès d'allure capricieuse.

Traitement antimalarique: 1 gr. de *quinine* per os pendant 6 jours. La fièvre tombe le lendemain du traitement. Amélioration psychique. Le malade peut régler lui-même ses affaires personnelles. Mais, brusquement, une semaine plus tard, crise de rétention aiguë d'urine avec fièvre, tremblements, état d'agitation. Pendant 3 jours, sondages quotidiens qui permettent de retirer, d'abord, 3 litres d'urine, puis 1 litre, puis 1/4 de litre. Au 4^e jour, anurie. Le taux d'urée est élevé, au voisinage de 1 gr. Décès.

OBSERVATION N° XII.

CAL..., âgé de 42 ans, gardien de phare, non hospitalisé.

DIAGNOSTIC. — Crises gastriques du tabès.

Antécédents. — Pas de paludisme.

IMPALUDATION. — Le 14 août 1932, injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur*: malade n° 11, qui est en fin de période fébrile, au 11^e accès.

Pas de fièvre de choc.

Incubation de 21 jours. Pas de fièvre d'invasion.

La période fébrile est marquée par une courbe régulière de simple quarte. Le malade fait 8 accès, la plupart à 41°.

Traitement anti-malarique. — *Quinio-plasmine*, à la dose de 3 comprimés par jour, pendant 3 jours. Arrêt immédiat de la température. Pendant 3 semaines, traitement de consolidation: 3 comprimés de quinio-plasmine, pendant 3 jours de chaque semaine. Dose totale: *Quinine*: 10 gr. 80; *plasmochine*: 0 gr. 36.

Contrôle parasitaire. — Le 5 sept. 1933, 15 hématozoaires par champ; toutes les formes, depuis les jeunes jusqu'aux rosaces.

Réaction de Henry. — ++++.0—+++.0. (même date)

Paludisme bien supporté.

Le 21 juin 1933 REIMPALUDATION avec une souche de double tierce.

Donneur: malade n° 15, qui en est à son 15^e accès. (Dans le sang: 50 à 60 formes par champ de goutte épaisse).

Le lendemain matin, fièvre de choc à 39°.

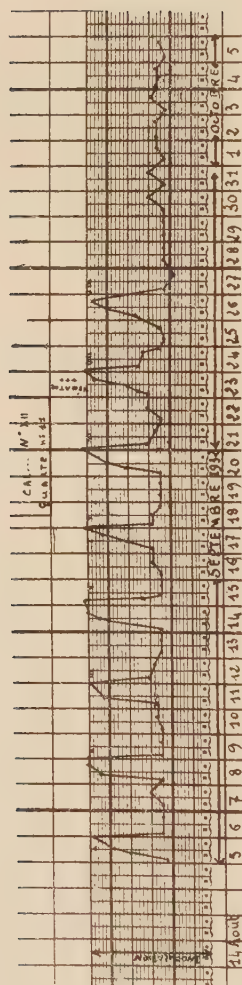


Fig. 10. — OBSERVATION XII

Incubation de 6 jours. Courbe fébrile irrégulière. Accès quotidiens, qui paraissent moins bien supportés qu'au cours de la première impaludation.

Traitement anti-malarique. — A partir du 8^e accès, le malade reçoit en 5 jours, au total, 1 gr. 50 d'*atébrine* et 0 gr. 10 de *plasmochine*. Le lendemain de la mise au traitement, dernier accès à 40°5; puis apyrexie en 2 jours.

REACTIONS VISCERALES. — Pendant l'évolution fébrile, crise gastrique très violente.

Cœur. — Au 5^e accès, défaillance cardiaque.

Le 4-7, Pouls à 76; T.A.: 10,6; Bruits du cœur assourdis.

Le 6-7, Pouls: 104; T.A.: 9,5-6; huile camphrée.

Le 7-7, lendemain de la mise au traitement, Pouls: 108; T.A.: 12-6.

Le 10-7, après 5 jours de traitement anti-malarique, Pouls: 68; T.A.: 13-6.

Notons que la réimpaludation s'est effectuée sans incidents.

Actuellement (juin 1934) aucune rechute ne s'est manifestée après une période de surveillance de 12 mois.

OBSERVATION N° XIII

CAM..., âgé de 45 ans, entré le 16 août 1932, à la salle Hardy.

DIAGNOSTIC. — Paralyse générale progressive.

Antécédents. — *Pas de paludisme*. Gros éthylisme.

Examen somatique. — Foie débordant légèrement le rebord des fausses côtes.

Urée: 0 gr. 62 0/00.

Globules rouges: 4.800.000; globules blancs: 9.600.

IMPALUDATION. — Le 5 septembre 1932, par injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur*: malade n° 12, qui en est au jour de son premier accès à 40°5.

Après 29 jours d'*incubation*, le 3 octobre, petit clocher à 38°.

Période fébrile.

Le 5, premier accès franc typique: frissons, température à 38°5, sudations peu abondantes. Deux accès, le 8 et le 9 octobre puis, jusqu'au 20 octobre, courbe fébrile des plus irrégulières, avec accès dépassant 40°. Entre les accès, les rémissions sont assez bonnes. Plusieurs fois même, la température descend à 36°5.

Apparition, au 12^e accès, d'un subictère des conjonctives, puis, progressivement, les jours suivants, d'un ictère franc.

Au début, les selles sont surcolorées. Les urines contiennent des pigments et des sels biliaires. L'état général s'aggrave.

Un traitement anti-malarique n'enraye pas l'évolution du paludisme. A l'oligurie succède une anurie. Décès le 23 octobre.

Contrôle parasitaire.

Avant l'inoculation:

Les 3, 4 sept.: examens négatifs.

Pendant l'incubation:

- 6 sept., : examen négatif.
- 7 — : formes jeunes très rares.
- 8 — : examen négatif.
- 10 — : formes annulaires très rares.
- 14 — : 4 formes jeunes dans une goutte.
- 15 — : rares formes moyennes.
- 17 — : formes annulaires, formes en bandelette.
- 19 — : examen négatif.
- 20 — : rares formes jeunes.
- 21 et 22 sept., examens négatifs.
- 26 — : une seule rosace dans une goutte.
- 27 sept., : 7 à 8 formes jeunes dans une goutte.
- 28 — : une dizaine de formes moyennes.
- 29 — : une dizaine de formes moyennes.
- 30 — : formes moyennes plus rares.
- 1^{er} oct., : formes en bandelette jeunes.
- 2 — : une vingtaine de formes adultes, quelques rosaces.
- 3 — : une ou deux formes moyennes par champ.
- 4 — : toutes les formes. Prédominance de formes moyennes, apparition des gamètes.

Période fébrile:

- 5 oct., : toutes les formes.
- 6 — : rosaces et surtout formes moyennes en abondance.
- 7 — : 10 formes mûres par champ. Rares formes jeunes.
- 8 — : (2^e accès), formes mûres, rosaces, assez nombreuses formes jeunes.
- 10 — : rosaces, formes moyennes.
- 11 — : rosaces, formes jeunes, moyennes, mûres.
- 13 — : une ou deux formes moyennes par champ, quelques formes jeunes.
- 15 — : 30 formes jeunes par champ, 10 formes moyennes.
- 19 — : formes mûres, gamètes, rosaces, formes moyennes.
- 20 — : formes mûres et formes jeunes.

Réaction de Henry:

24-8 : 0.0.0—0.0. Avant l'inoculation.

5-9 : 0.0.0—0.0. Jour de l'inoculation.

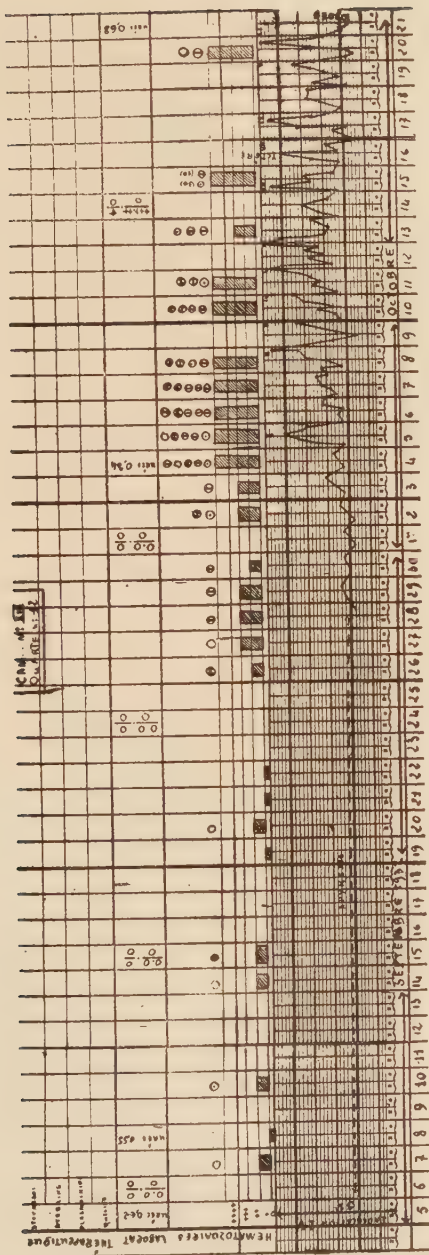


Fig. 11. — OBSERVATION XIII

6-9 : 0.0.0—0.0
15-9 : 0.0.0—0.0
24-9 : 0.0.0—0.0
1-10 : 0.0.0—0.0
14-10 : + + + . + + + .0—0.0

Réactions viscérales. — Cœur: Entre l'examen radiographique du cœur du 13 septembre et celui du 12 octobre, après 10 jours de fièvre, augmentation des diamètres cardiaques, constitution du syndrome du « cœur flaccide ».

Splénomégalie au 1^{er} accès. Foie débordant de 3 travers de doigt au moment de l'apparition de l'ictère.

18 octobre: sang: résistance globulaire normale; urine: pigments, sels biliaires, urobiline en abondance.

Pendant cette évolution les dosages d'urée ont été successivement: le 7 septembre, de 0 gr. 55; le 4 octobre, de 0 gr. 54; le 14 octobre, de 0 gr. 56; le 21 octobre, de 0 gr. 68.

OBSERVATION N° XIV

CHAC. AM..., entré le 24 septembre 1932, à la salle Hardy.

DIAGNOSTIC: démence précoce.

Examen général: rate et foie de volume normal. Bon état général. Poids: 58 kg 700. Urée: 0,36 dans le sang.

IMPALUDATION: le 20 octobre 1932, par injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur:* malade n° 13, peu avant son 11^e accès à 40°9; dans le sang du donneur, formes jeunes et formes mûres en abondance.

Incubation de 18 jours. Pas de fièvre d'invasion.

Période fébrile. —

Le 7 novembre, premier accès, de 18 heures à 22 heures; température: 40°1. Le malade fait ensuite 10 accès quotidiens; pendant 10 jours, une série d'oscillations autour de 39°, puis pendant une dizaine de jours, semblables oscillations autour de 38°. Le 11 décembre, accès à 39°, puis *apyrexie spontanée*. Pendant 13 jours, la température évolue entre 37° et 37°9. A partir du 25 décembre, nouvelle série d'oscillations thermiques. Le 16 janvier, un accès à 40°; puis *apyrexie* pendant un mois. On ne note qu'un seul clocher à 38°, le 14 février. Le 6 février, le malade reçoit 3 comprimés d'*atébrine* pendant 3 jours, soit, au total, 0 gr. 90; la température tombe à 36°9, 36°5, 36°8, ce qui ne s'était jamais produit jusqu'alors. Le 9 février, la température

remonte à 37°. Pendant tout le mois de mars, apyrexie. Le 14 mars, on transmet la souche au malade n° 15, malgré le traitement antérieur.

Contrôle parasitaire: pas d'hématozoaires avant l'inoculation.

26-10-32 : pas d'hématozoaires.

2-11-32 : quelques formes jeunes (12^e jour après l'inoculation).

7-11-32 : formes annulaires (1^{er} accès).

9-11-32 : formes mûres.

3-2 -33 : une forme par champ, formes mûres et gamètes.

Réaction de Henry:

Avant l'impaludation: 0.0.0—0.0.

Pendant l'inoculation:

24-10-32 : 0.0.0—0.0.

3-11-32 : 0.0.0—0.0.

Pendant la période d'accès:

25-11-32 : +.+.0—+.0

9-12-32 : +.+.+.0—+.0

23-12-32 : +.+.+.+. — +.+.0 (surfloculation). Période subfébrile à 38°, 63 jours après l'inoculation.

7-2 -33 : +.+.+.+. — +.+.0

14-2 -33 : +.+.+.+. +.+.+.0

1-3 -33 : +.+.+.+. +.+. — +.+.0

14-3 -33 : +.+.0—+.0

6-4 -33 : +.+.0.0—0.0

REACTIONS VISCÉRALES. — Cœur: auscultation normale au cours de la période fébrile. Tension artérielle: 30 novembre, 10-8,5; 13 décembre, 10,5-9,5; 7 février, 11-8.

Rate. — Le 7 février, la rate déborde de trois travers de doigts le rebord des fausses côtes; elle est percutable sur dix travers de doigt; dimension: 19 cm. Le 5 avril, dimension: 14 cm.

Poumons. — En mars, présence d'une submatité au sommet gauche, matité au sommet droit; grosse obscurité respiratoire avec expiration soufflante à droite; râles secs, craquements dans l'aisselle droite. A l'examen radioscopique, image de pachypleurite de la base droite.

Le malade sort sur sa demande, la preuve d'une bacillose pulmonaire n'a pu être faite par le laboratoire.

Urée : 15- 9 : 0 gr. 20 0/00.

— : 24-11 : 0 gr. 45 0/00.

— : 24- 8 : 0 gr. 28 0/00.

— : 20- 1 : 0 gr. 36 0/00.

— : 20- 3 : 0 gr. 40 0/00.

Urine : 14-11 : pas d'albumine, de sels biliaires, de pigments, d'urobiline.

— : 13-12 : pas d'albumine; pigments et sels biliaires en abondance; urée: 25 gr. 3; ammoniacque: 1 gr. 03; présence d'urobiline.

Deuxième Série : Paludisme tierce.

1°. — *Cas isolé d'impaludation par double tierce.*

KALIF BEN H..., âgé de 45 ans, entre à la salle Hardy le 12 septembre 1931.

DIAGNOSTIC: tabès.

Examen général: Etat général assez bon. T.A.: 10,5-8. Dans le sang: cholestérine, 1 gr. 75 0/00; urée, 0 gr. 19 0/00. Dans l'urine: pas d'éléments anormaux.

IMPALUDATION. — Le 24 novembre 1931, par injection intra-veineuse de 3 cmc de sang d'un paludéen présentant une double tierce.

Incubation de 4 jours. Pas de fièvre de choc. Pas de fièvre d'invasion.

Premier accès, le 5^e jour. Le malade fait 6 accès, puis reçoit 0 gr. 20 de quinine. Trois accès violents se déclenchent, cependant, puis deux beaucoup moins intenses. Apyrexie pendant 13 jours.

Le 20 décembre, clocher à 39°. On pratique, le 21 décembre, une injection de 1 gr. de *stovarsol*.

REACTIONS VISCÉRALES. — Au cours des premiers accès, vomissements fréquents. Rate palpable au 5^e accès. Au 7^e accès, T.A. 13-8. Après le traitement, T.A. 11,5-8.

2°. — *Série de sept observations de double tierce.*

OBSERVATION N° XV

CORS. P..., chauffeur de taxi, âgé de 34 ans, entre à la salle Hardy, en mars 1933.

DIAGNOSTIC: paralysie générale progressive.

Examen général. — Cœur: pas de clangor aortique. Tension artérielle: 14-9. Le foie ne déborde pas, la rate est normale. Appareil pulmonaire: rien à signaler.

Examens de laboratoire. — Sang: globules rouges, 3.948.000; globules blancs, 8.900; plaquettes, 286.000; résistance globulaire normale; hémoglobine, 95 %; valeur globulaire, 1,05.

Formule leucocytaire: polynucléaires neut., 61,5; lymphocytes, 32,5; Mono., 4; éosino., 2. *Recherche d'hématozoaires* négative. Henry: négatif. Vernes résorcine, 12.

Urée sanguine: 0 gr. 36 0/00; cholestérinémie: 0 gr. 95 0/00; glycémie: 0 gr. 80 0/00.

Albumines sériques: sérine: 47,3; globuline: 28,2; rapport $\frac{S}{G}$: 1,67. Coefficient de Maillard: 4,46; élimination de la phénol-sulfone-phtaléine: 55 %; pas d'éléments anormaux dans les urines.

IMPALUDATION: le 4 mars 1933, par injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur*: malade n° XIV, en apyrexie; chez lui, quelques jours avant, peu d'hématozoaires dans le sang: 4 à 5 par goutte épaisse.

L'inoculé ne présente pas de fièvre de choc et reste apyretique. On trouve, cependant, des hématozoaires 3 jours après l'inoculation (3 formes jeunes dans toute une goutte épaisse). Par la suite, les hématozoaires disparaissent totalement. Au bout de 26 jours, renonçant à voir évoluer son paludisme, on commence une série de stovarsol. Le malade reçoit 9 grammes en tout. 56 jours après la première inoculation, on décide la réimpaludation.

REIMPALUDATION: le 17 mai, 56 jours après la première inoculation. Le malade reçoit par voie intra-veineuse, 5 cc de sang. *Donneur*: Mme A..., qui, depuis 8 jours, présente des accès quotidiens; dans le sang *plasmodium vivax* (double tierce). Pas de fièvre de choc; le malade, sorti en permission pendant 4 jours, est atteint de frissons, à son domicile, pendant 3 jours, à partir du 20 mai.

Le 22 mai, premier accès fébrile, la température atteint 40°2. Les trois stades cliniques de l'accès sont très intenses. Par erreur, le malade reçoit per os 0,50 de *quinine*. Le lendemain, la température tombe à 38°1 et, pendant 11 jours, oscille autour de 37°5-38 (25 h. après l'ingestion du cachet, la présence de quinine ne peut être décelée dans les urines par le réactif de Tanret). Pendant cette période subfébrile, on trouve les hématozoaires en petit nombre dans le sang et par 2 fois la réaction

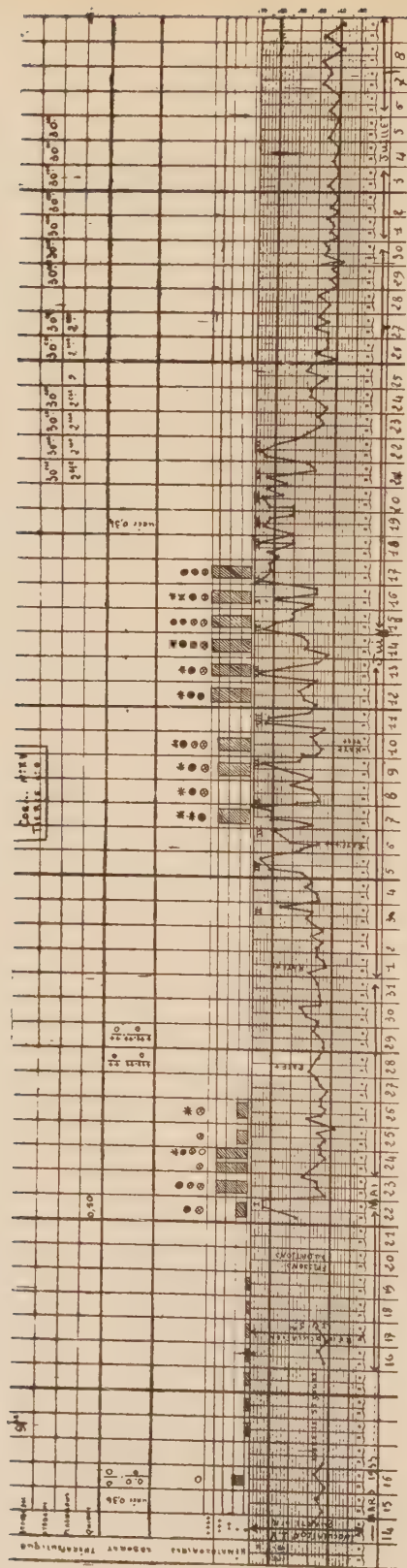


Fig. 12. — OBSERVATION XV

de Henry est positive. On attend le réveil de la fièvre, sans pratiquer aucune réactivation. A partir du 3 juin, commence une série d'accès: 16 environ, au-dessus de 40°. Les 3°, 4° et 5° accès se suivent journellement; les 6°, 7°, 8° apparaissent toutes les 48 heures. Les 6 derniers accès sont quotidiens, avec tendance à présenter une température continue: à ce moment, les rémissions ne descendent pas au-dessous de 39°.

Le 21 juin, le *traitement anti-malarique* est institué. On donne, pendant 6 jours, une dose quotidienne de 0 gr. 30 d'*atébrine* et de 0 gr. 02 de *plasmochine*. Le lendemain du début du traitement, un dernier accès se produit, qui atteint 40°6. Les jours suivants, la fièvre tombe progressivement et, à partir du 28 juin, apyrexie complète. On consolide le traitement en 7 jours, de façon à réaliser un *total* de 3 gr. 90 d'*atébrine* et 0,12 de *plasmochine*. Après 15 jours de repos, à la suite d'un examen préalable du fond d'œil, on commence un traitement par le stovarsol, à raison d'injections de 1 gr., sous-cutanées, pratiquées 2 fois par semaine, jusqu'à concurrence de 21 gr.

Contrôle parasitaire: 22 mai, une forme adulte de *pl. vivax*. tous les 18 à 20 champs (1^{er} accès).

23 mai, 2 formes jeunes par champ, rares gamètes.

24 — 1 forme tous les 2 champs, rares formes jeunes (une dizaine par goutte).

25 — 6 à 7 formes moyennes par goutte.

7 juin, 3 à 4 formes adultes et rosaces par champ; gamètes.

9 — 3 à 4 formes moyennes et adultes par champ; gamètes.

10 — 4 à 5 formes moyennes par champ; gamètes.

12 — 15 formes moyennes par champ; grandes rosaces.

13 — 20 formes jeunes, 3 à 4 formes mûres par champ; rosaces; gamètes.

14 — 15 formes mûres par champ, rares formes jeunes, pas de rosaces; gamètes.

15 — 15 formes moyennes et jeunes par champ; nombreux gamètes.

16 — 60 formes par champ, assez nombreuses formes moyennes, formes jeunes, surtout formes adultes, quelques rosaces.

17 — formes jeunes en grand nombre.

18 septembre 1933: examen négatif.

18 avril 1934: examen négatif.

Réaction de Henry, le 6, le 13, le 28 mars: réactions négatives.

28 mai : + + + . + + . 0 — + + . 0

29 mai : + + + . + + . 0 — + + . 0

Après l'inoculation de la première souche de quarte, le Henry reste négatif. Pendant la période d'apyrexie, qui a suivi la prise accidentelle de quinine, le Henry devient positif.

Réactions viscérales. — Cœur: La tension artérielle a été suivie régulièrement pendant l'évolution fébrile:

Date	Accès	Heure	Température	Pouls	Tens. A.	l	Tmg
14-5					14 -9	5	9
24-5			37°	82	14 -8		
7-6	5	8,30			12 -8		
9-6	6	10	38°5	73	11,5-8	3	10
9-6		13	37°7	104	16 -5,5	6	9
9-6			39°	80	13 -8	2	10,5
10-6	8	12	40°6	74	12 -9	2	11
11-6	11	9	40°6	98	14 -5	7	6,5
13-6	12	9,15	40°4		22 -8	2,5	14,5
17-6	16	9	40°5	102	28 -7	2,5	12
18,6	Trait.	11,30		104	19 -8	2,5	11
22-6			37°	92	13 -7	2	9
24-6					13 -8	2	9
3-7				72	14 -9	1,5	11,5

Le 13 juin, au 8° accès, apparition d'un souffle systolique au foyer aortique. Au 12° accès, souffle systolique très net, tension veineuse: 12.

Après le 2° jour du traitement, le souffle a disparu.

Contrôle radiologique: au 8° accès, la flèche de l'arc du ventricule gauche mesure un centimètre de plus qu'au premier accès. Léger débord des cavités droites. Le cœur est plus globuleux, plus flasque.

Réflexes oculo-cardiaques recherchés à différents accès.

5° et 6° accès, compression 1 minute: pas de ralentissement du pouls; 7° accès, compression 1 minute: ralentissement de 18 pulsations; 8° accès, compression 1 minute: ralentissement de 17 pulsations.

Le 28 mai, rate percutable; débord de la rate, le 2 juin; pointe sous les fausses côtes le 6 juin; au 4° accès, 2 travers de doigt; le 10 juin, après le 6° accès, 3 travers de doigts; le 17, au 11° accès, 4 travers de doigts; le 21, au 15° accès, 5 travers de doigts; le 24, au 4° jour du traitement, 3 travers de doigts; le 26, au 6° jour du traitement, 3 travers de doigts. Pendant

l'apyrexie, 20 jours après la cessation des accès, la rate n'est plus que perceptible sur une aire grande comme une paume de main.

De façon synchrone, les modifications de volume du foie furent étudiées.

6 juin (4^e accès), le foie mesure 14 centimètres sur la ligne mammelonnaire; 10 juin (6^e accès), il mesure 16 centimètres; 17 juin, 16 centimètres; 21 juin (début du traitement), 18 centimètres; 24 juin (4^e jour du traitement), 15 cm 5.

Reins. — Pas de modification du taux de l'urée dans le sang. Au 13^e accès, urée, 0 gr. 34 0/00. La courbe régulière, de la diurèse montre une oligurie pendant les premiers accès, puis une augmentation progressive de la quantité d'urine par 24 heures, au cours des derniers accès (1 litre 500, 2 litres). Après traitement, la diurèse s'établit à 2 litres 1/4.

Modifications humorales:

18-3 — sérine: 47,3; globuline: 28,2; rapport $\frac{S}{G}$: 1,67.

1-7 — sérine: 44,1; globuline: 23,6; rapport $\frac{S}{G}$: 1,86.

17-5 — polyn. neut.: 65,5; lympho.: 25,5; mono.: 5,5; éosino: 3,5.

22-5 — polyn. neut.: 66,5; lympho.: 24,75; mono.: 8,50; éosino: 0; trans.: 0,25.

Etat général: le malade supporte bien ses accès. Avant le premier accès, poids: 75 kgs; après le premier accès, 73 kgs; le 25 mai, 73 kgs; le 2 juin, 72 kgs 500; le 11 juin, au 7^e accès, 71 kgs 700. Après traitement, fin juin: 76 kgs; au début de juillet: 78 kgs.

Sorti de l'hôpital au début de juillet, le malade présente de la dyspnée d'effort, quelques douleurs précordiales. A l'auscultation, bruits du cœur assourdis. Pouls à 72, tension artérielle 12-9.

Il est revu en Décembre: souffle systolique à la pointe, petit éclat du 2^e bruit. T.A.: 16,5-11,5.

En février 1934, grippe légère. A cette occasion, recherche d'hématozoaires négative; Henry, négatif. Examen radioscopique du cœur, flèche du ventricule gauche 1 cm 2; ventricule gauche d'aspect légèrement globuleux.

Au mois d'avril 1934, manifestation fébrile à 39°5, avec frissons. On pense à une récurrence. Mais le Henry est négatif; à plusieurs reprises, recherches d'hématozoaires négatives.

C'est le seul incident au cours d'une surveillance de 11 mois.

OBSERVATION N° XVI

FAS. MOK..., clerc de notaire, âgé de 35 ans, entre, le 20 août 1932, à la salle Hardy.

DIAGNOSTIC — Paralysie générale progressive au début.

Examen somatique. — Foie et Rate de volume normal. Signes de bronchite chronique. Cœur normal. Tension artérielle 11-7,5. Etat général satisfaisant.

Antécédents. — *Pas de paludisme.*

IMPALUDATION. — Le 17 mai 1933. *Donneur:* Mme A..., atteinte d'une double tierce. L'inoculation est pratiquée en même temps que celle du malade n° 15. Pas de fièvre de choc. Pendant 3 jours, pas de température. Le 20 mai, présence dans le sang de 4 à 5 formes jeunes de *plasmodium vivax* par goutte épaisse. Absence de gamètes. Le 21 mai, le malade, indocile, sort de l'hôpital.

Il n'est revu qu'un an plus tard, à la salle Hardy, le 2 avril 1934. Il nous apprend alors que le paludisme d'inoculation a évolué après un temps d'incubation qui aurait été de 5 jours. (Le malade impaludé le même jour, avec le même donneur, a présenté la même incubation). Au bout de 4 à 5 accès assez violents, la fièvre se serait éteinte spontanément. Pendant les mois qui suivirent, aucun accès, aucun mouvement fébrile n'aurait retenu l'attention du malade.

Amélioration indiscutable de l'état général. Le malade se refuse à ce que toute prise de sang ou ponction lombaire, en vue d'examen éventuel, lui soit faite.

OBSERVATION N° XVII

(Malade dont l'impaludation nous a été confiée
par M. le Professeur POROT).

BOY..., âgée de 38 ans, entre à la salle Pinel, le 18 mars 1933.

DIAGNOSTIC. — Paralysie générale progressive.

IMPALUDATION. — Le 27 mai, par injection sous-cutanée de 5 cc de sang. *Donneur:* malade n° 15, en période sub-fébrile, après la prise accidentelle de 0 gr. 50 de quinine (hématozoaires: formes moyennes et rosaces très rares). Pendant 20 jours, au-

cune manifestation fébrile; pas d'hématozoaires dans le sang. On décide une réinoculation.

Le 17 juin, injection intra-veineuse de 5 cc de sang provenant du même donneur, à son 11^e accès. A ce moment, on trouve chez ce malade 60 parasites par champ de goutte épaisse, toutes les formes et surtout formes jeunes. Pas de fièvre de choc.

Incubation: 2 jours.

Période fébrile. — Le 19 juin, premier accès franc à 39°9. Jusqu'au 16 juillet, 15 accès, réalisant une courbe de tierce des plus parfaites. Les rémissions se font au voisinage de 37°. Les températures atteintes pendant les accès sont très élevées, à 41° et même au-dessus.

Traitement anti-malarique. — Interruption après le 13^e accès, par une injection intra-veineuse d'*atébrine*. Le lendemain, apyrexie. Le 15 juillet, malgré une nouvelle injection intra-veineuse de 0 gr. 10 d'*atébrine* et de 0 gr. 01 de *plasmochine* per os, un 14^e accès se produit à 40°3. Le 16, 0 gr. 20 d'*atébrine* intra-veineuse n'empêchent pas l'apparition du 15^e accès. Le 17, on associe à 0 gr. 10 d'*atébrine* intra-veineuse, deux injections intramusculaires de 1 gr. de *quinine*, le matin puis le soir. Apyrexie complète à partir de ce jour. Aucun traitement n'est plus institué.

Contrôle parasitaire. — Pas d'hématozoaires avant l'inoculation.

31 mai, 2 formes jeunes dans une goutte; (incubation).

24 juin, 3 à 4 formes moyennes par champ (au 4^e accès).

25 juin, 4 formes mûres, rosaces et quelques formes jeunes.

1^{er} juillet, 10 formes moyennes par champ, rares formes jeunes; (au 7^e accès).

11 juillet, 4 à 5 formes âgées par champ, rosaces; apparition de gamètes; (12^e accès).

12 juillet, 12 formes moyennes et jeunes par champ; nombreux gamètes.

Réaction de Henry:

29 mai, 0.0.0—0.0

18 juin, 0.0.0—0.0

12 juillet, ++++.+ +.0—+++.0 (au 12^e accès).

Réactions viscérales. — Le lendemain du premier accès, réapparition des règles, disparues depuis 3 mois.

Foie et Rate, débordent de 3 à 4 travers de doigt pendant la période fébrile. Après traitement, la rate n'est que percutable, mais le foie reste assez gros (déborde de 3 travers de doigts).

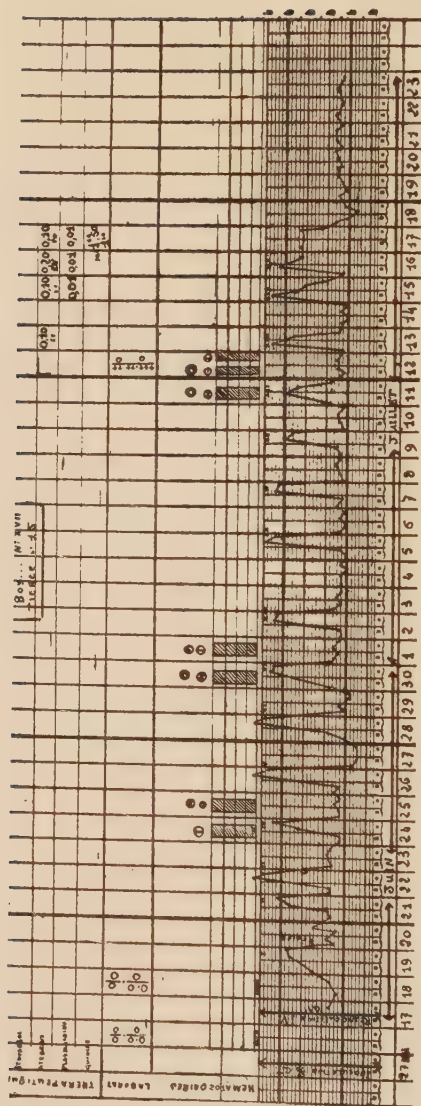


Fig. 13. — OBSERVATION XVII

Cœur. — Bruits assourdis vers la fin de la période fébrile. Le 29 juillet, réflexe oculo-cardiaque: compression 1 minute 10 secondes, ralentissement de 96 à 93. Le 12 juillet, globules rouges, 3.400.000; nombreuses hématies avec granulations basophiles; un normoblaste pour 4.000 globules blancs.

Formule leucocytaire: poly. neutro.: 45; lympho.: 43,75; mono.: 10; éosino.: 1; myélocytes: 0,25.

La malade fut évacuée ultérieurement sur l'asile d'aliénés de Blida. Pas de rechute du paludisme pendant deux mois. N'a pu être suivie après sa sortie de l'asile.

OBSERVATION N° XVIII

(Due à l'obligeance du D^r VALENCE).

LOR..., âgé de 32 ans, est entré le 19 juin 1932, à la Clinique du Docteur VALENCE.

DIAGNOSTIC. — Paralysie générale progressive datant de 2 ans.

Antécédents. — *Pas de paludisme.*

IMPALUDATION. — Le 21 juin, injection sous-cutanée de 10 cc de sang. *Donneur:* malade n° 17, qui eut un accès la veille.

Trois jours d'apyrexie puis, jusqu'au 1^{er} juillet, 5 accès. Dans la nuit du 2 au 3 juillet, crise d'agitation. Le 3 juillet, état confusionnel. Dans la soirée, à 16 heures, frissons; à 17 heures, température à 40°; à 17 h. 30, coma et dyspnée aiguë (température à 41°5); à 18 h. 15, décès.

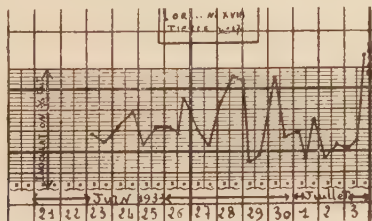


Fig. 14. — OBSERVATION XVIII

OBSERVATION N° XIX

(Due à l'obligeance du D^r VALENCE).

FER..., âgée de 42 ans, est admise le 16 juin 1933, à la Clinique du Docteur VALENCE.

DIAGNOSTIC. — Paralyse générale progressive.

Antécédents. — *Pas de paludisme.*

IMPALUDATION. — Le 30 juin 1933, par inoculation sous-cutanée de 10 cc de sang. *Donneur*: malade n° 18, qui en est à son 4° accès.

Incubation de 12 jours.

Premier accès, le 13 juillet. Jusqu'au 7 août, 13 accès irréguliers. Interruption par 0 gr. 50 de *quinine* intra-musculaire. La malade sort le 22 août.

Elle est revue le 14 novembre 1933; a reçu 21 grammes de *stovarsol*. Pas de récédive de son paludisme. Pas de nouvelles de la malade par la suite.

OBSERVATION N° XX

(Malade dont l'impaludation nous a été confiée
par M. le Professeur POROT).

BOUZ. BELK..., âgé de 40 ans.

DIAGNOSTIC: paralyse générale.

Examen général. — Cœur: bruits normaux. T.A.: 10-6 au Pachon, indice: 7. Tension moyenne: 9.

Rate: percutable.

Sang: réaction de Henry: $++ .0.0-0.0$.

Le 12-7-33, urée: 0 gr. 46 0/00; glycémie: 1 gr. 53 0/00; cholestérine: 1 gr. 10 0/00; globules rouges: 5.200.000; globules blancs: 5.000; hémoglobine: 0,79. Formule leucocytaire: polyn. neutro.: 49; lymph.: 42,5; mono.: 5; éosino: 3,5.

Antécédents: Paludisme.

IMPALUDATION: le 13 juillet 1933, par injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur*: malade n° 17, au jour du 13° accès. (Chez cette malade, on retrouve toutes les formes du parasite en grande abondance. Henry: $+++ .++ .0-++ .0$). Pas de fièvre de choc.

Incubation de 2 jours.

Période fébrile. — Le 15 juillet, premier accès à 40°. Pendant 3 jours, température au voisinage de 38°. Le 19 juillet, accès à 39°, puis 15 jours d'apyrexie.

En somme, accès peu intenses, *arrêt spontané*. Le malade n'a pas reçu d'*anti-malariques*.

Réactions viscérales. — Cœur: Le 18 juillet, réflexe oculo-cardiaque, compression: 1,20, pas de ralentissement du rythme. Epreuve de Lian: 10 flexions du tronc et des genoux; retour à la normale en 50 secondes. T.A.: 15-7; Ind.: 5 1/2; T.My: 8.

Le 29 juillet, T.A.: 16-6; Ind.: 8; T.My: 9; Pouls: 82.

Réflexe oculo-cardiaque: compression, 1'45"; pas de ralentissement du rythme. Epreuve de Lian: retour à la normale en 60 secondes.

A la fin de juillet, glycémie: 1 gr. 04 0/00. Henry: +.0.0—0.0.

Le malade est évacué sur l'asile de Blida. Pendant un mois, apyrexie. Aucun renseignement ne nous est parvenu par la suite.

Troisième Série : Paludisme quarte.

OBSERVATION N° XXI

THOM..., âgé de 40 ans, entre à la salle Hardy, le 8 août 1933.

DIAGNOSTIC. — Paralysie générale progressive.

Examen général. — Cœur: bruits du cœur, normaux; pouls, 64; tension artérielle: 16,5-11,5.

Pas de gros foie, pas de grosse rate.

Appareil respiratoire: normal.

Antécédents. — Pas de paludisme.

IMPALUDATION. — Le 14 octobre 1933, par inoculation intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur:* Sa. Ta., paludéen (Voir tableau III). Pas de fièvre de choc.

Incubation de 27 jours, en apyrexie complète. Essai infructueux pour déclencher les accès, le 24 octobre, par auto-hémothérapie (10 cc de sang). Le 30 octobre, 3 injections d'adrénaline dans la journée, sans résultat. Le 10 novembre, premier clocher à 38°.

Période fébrile. — Le 13 novembre, premier accès franc atteignant son acmé à minuit, avec 40°2. Le malade fait par la suite 11 accès, dépassant 40°, réalisant une courbe typique de double quarte. Les accès furent tous nocturnes; les températures maxima s'observent entre 23 heures et 1 heure. Dans la journée, apyrexie complète. Au bout du 11^e accès, *arrêt spontané de la fièvre.* Aucune manifestation fébrile pendant tout le mois de décembre. Essai de réactivation, sans succès, par auto-hémothérapie. Le malade sort sur sa demande, le 24 décembre.

Nous apprenons par la suite que le paludisme s'est réveillé. dans le courant du mois de janvier. A ce moment, un *traitement quinquine* aurait été institué.

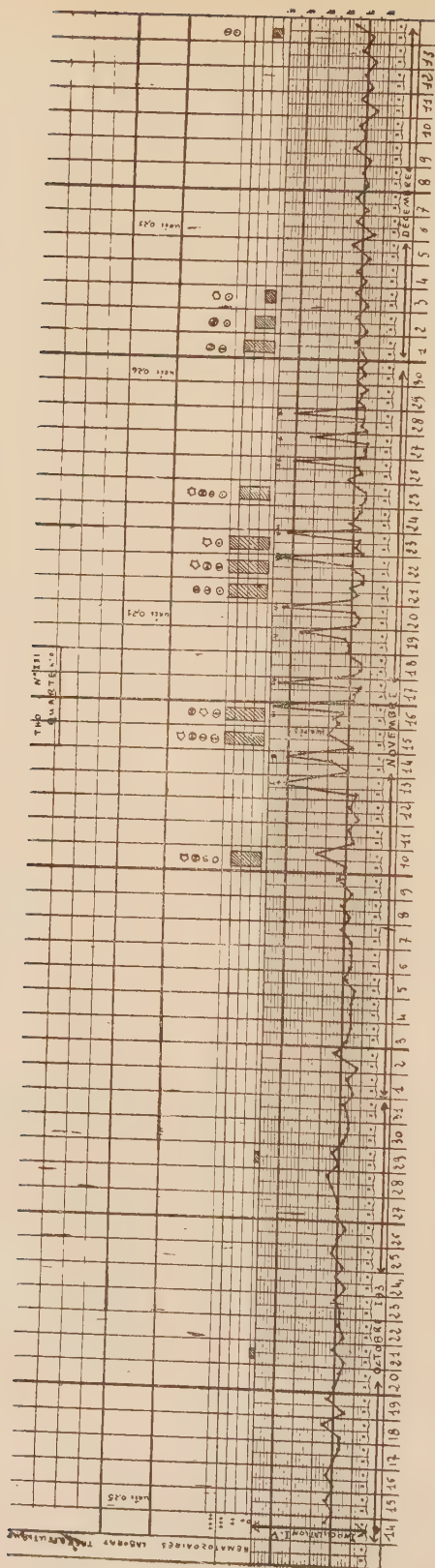


Fig. 15. — OBSERVATION XXI

Contrôle parasitaire:

- 15 novembre, 8 à 10 formes par champ de goutte épaisse. Rares rosaces, toutes les formes se rencontrent, surtout les moyennes.
- 16 — 3 à 10 rosaces par champ, 3 à 4 formes moyennes, assez nombreux gamètes.
- 21 — 10 formes par champ. Assez rares formes jeunes, très nombreuses formes moyennes, aucune rosace.
- 22 — 2 à 3 rosaces, 3 à 4 formes moyennes et gamètes par champ.
- 23 — 6 à 7 formes jeunes, 3 à 4 rosaces par champ; (8° accès).
- 1^{er} décembre, 3 à 4 rosaces, rares formes moyennes.
- 2 — 1 forme jeune par champ; 1 rosace tous les 5 champs environ.
- 3 — 1 forme adulte et 1 gamète par champ, rares formes jeunes.
- 19 — 1 rosace tous les 7 à 8 champs; 1 forme jeune tous les 10 à 12 champs.
- 21 — rares formes moyennes, très rares formes jeunes.

REACTIONS VISCERALES. — Au 2° accès, apparition d'un herpès labial très important qui dure 6 jours, atteint la muqueuse jugale et gêne très fortement l'alimentation.

Rate, percutable au 2° accès; déborde de 2 travers de doigt au 8° accès; de 3 travers de doigt au 11° accès.

Foie, déborde de 2 travers de doigt au 11° accès.

Troubles digestifs: au 8° accès vomissements très abondants.

Cœur: Avant l'impaludation, bruits du cœur, normaux; T.A.: 16,5-11,5 (Vaquez). Le 15 novembre (après le 2° accès) T.A.: 17-11. Réflexe oculo-cardiaque: temps de compression, 1 minute; ralentissement: 18 pulsations.

Le 23 novembre, (après le 8° accès, température 36°9); apparition d'un souffle systolique doux au foyer mitral. T.A.: 13,5-9. Pouls à 88. La courbe oscillométrique au Pachon montre un indice de 3, une tension moyenne de 9,5. La tension veineuse est de 13.

Epreuve de Lian: après effort, le pouls revient au chiffre antérieur de 84, après 2 minutes 30 secondes. Réflexe oculo-cardiaque: compression de 1 minute; ralentissement: 16.

A l'examen radiographique, dilatation cardiaque nette par comparaison avec les jours précédents.

Au 11° accès, le souffle systolique persiste; tension veineuse: 12,5. Le 1^{er} décembre, l'auscultation montre les mêmes signes, mais, de plus, assourdissement des bruits du cœur. Les calques

du contour cardiaque sur téléradiographies faites en série, en inspiration forcée et expiration forcée, montrent une augmentation du volume du cœur, qui se précise du 24 au 30 novembre.

Pendant la période d'apyrexie spontanée, le 19 décembre, retour à une position intermédiaire. Cependant, en expiration forcée, le cœur tend encore à s'aplatir; il reste flasque.

Réactions humérales. — Urée:

10 octobre, 0 gr. 25 0/00.
20 novembre, 0 gr. 21 0/00.
30 novembre, 0 gr. 26 0/00.
6 décembre, 0 gr. 25 0/00.

Formules leucocytaires:

Novembre	Poly. neut.	Eosino.	Lympho.	Mono.
—	—	—	—	—
22	69	0	26	5
23	66	1	25	8
Décembre	Poly. neut.	Eosino.	Lympho.	Mono.
—	—	—	—	—
1 ^{er}	65	1	30	4
2	51	2	35	12
19	74	3	15	8

Le malade n'a pas été revu.

OBSERVATION N° XXII

(Observation due à l'obligeance du D^r VALENCE).

Mme CHI..., âgée de 48 ans, entre à la clinique du D^r VALENCE, le 13 novembre 1933.

DIAGNOSTIC. — Paralyse générale progressive à forme délirante.

Examen général. — Bon état général. Léger amaigrissement.

Azotémie: 0 gr. 37 0/00; glycémie: 0 gr. 68 0/00; cholestérinémie: 2 gr. 10 0/00.

Antécédents. — Pas de paludisme.

IMPALUDATION. — Inoculée le 17 novembre, par voie intra-veineuse, avec 5 cc de sang. *Donneur:* malade n° 21, dont la température est à 37°. (Chez lui, à ce jour, nombreux hématozoaires: 10 formes par champ; assez rares formes jeunes; très nombreuses formes moyennes; pas de rosaces). Pas de fièvre de choc.

Le 18 novembre, apparaît un état subfébrile à $38^{\circ}2$, qui dure 3 jours. Mauvais état général. Œdème douloureux des membres inférieurs, avec cyanose des extrémités.

Le 22 novembre, la température s'élève à 39° . Pas d'autre symptôme fonctionnel d'accès palustre.

Le 24 novembre, apyrexie; rétention d'urine. Le sondage permet de retirer 2 litres 500 d'urines acajou. Œdème du membre inférieur droit de type phlébitique. Très mauvais état général. Incontinence fécale et écoulement de sang subcontinu par l'anus.

Le 25 novembre, nouveau sondage: 2 litres d'urines très foncées.

Le 26 novembre, l'œdème du membre inférieur a diminué.

Le 27 novembre, à 19 heures, température à $39^{\circ}7$; fatigue, dyspnée. œdèmes généralisés. Incontinence fécale et émission de sang noir par l'anus.

Le 28 novembre, décès à 19 heures.

Contrôle parasitaire:

21 novembre, présence de rares formes moyennes.

24 — 1 forme moyenne tous les 6 à 7 champs; rosaces, formes adultes.

25 — formes jeunes et moyennes, tous les 6 à 7 champs; absence de rosaces.

26 — 1 rosace tous les 4 à 5 champs; rares formes jeunes; formes moyennes tous les 10 champs.

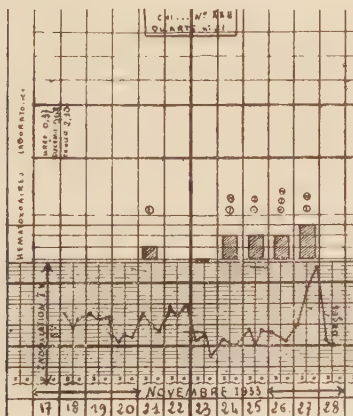


Fig. 16. — OBSERVATION XXII

OBSERVATION N° XXIII

(Observation due à l'obligeance du D^r VALENCE).

Mme BANN..., âgée de 56 ans, entre le 17 novembre 1933, à la clinique du D^r VALENCE.

DIAGNOSTIC. — Paralyisie générale à forme délirante.

Examen général. — Bonne constitution physique. Cœur: clangor aortique; rythme cardiaque régulier. Tension artérielle: 15-9,5. Rate et Foie de volume normal. Sang: glycémie: 1 gr. 10 0/00; azotémie: 0 gr. 70 0/00.

Antécédents. — En 1930, crises cardiaques. Pas de paludisme.

IMPALUDATION. — Le 25 novembre 1933, inoculation sous-cutanée de 8 cc de sang. *Donneur*: malade n° 22, dont la température est à 37°8 (la veille, dans le sang du donneur, 1 forme moyenne tous les 6 à 7 champs, rosaces, formes adultes).

Apyrexie pendant 8 jours, puis, pendant 7 jours, jusqu'au 10 décembre, température oscillant autour de 38° (le 6 décembre 38°4). Le 12 décembre, la température s'élève à 39°9. Les 6 jours suivants, la température redescend progressivement jusqu'à 37°. Puis, nouvelle période d'ascension thermique pendant 9 jours, avec clochers au-dessus de 38°, qui paraissent prendre le rythme quarte. Afin de déclencher les accès, on pratique, le 28 décembre, une injection intra-veineuse de 225 millions de Dmelcos: la température, de 37°9 tombe le lendemain à 36°. Le 30 décembre, injection de 335 millions de germes, à 10 heures; à 12 heures, température: 38°; à 19 heures: 38°9. Les accès fébriles se déclenchent, d'abord au rythme de double quarte, puis de triple quarte. La malade fait ainsi 10 accès.

Traitement anti-malarique. — Le 14 janvier 1934, au 9° accès, 0 gr. 50 de *quinine*; le 15, au 10° accès, 1 gr. de *quinine* en intramusculaire; le 16, 0 gr. 50. La température est à 37°. On injecte, pendant 7 jours, 0 gr. 30 de cacodylate de soude.

REACTIONS VISCERALES. — Dès le 5 janvier, pâleur, légère bouffissure du visage, œdème du dos du pied. Pas d'albumine dans les urines. Le 15, pâleur et bouffissure généralisée, tendance syncopale. Pouls bien frappé. Urines abondantes. Urée sanguine: 0 gr. 30. Après le traitement quinique et des injections d'huile camphrée, l'œdème diminue.

EVOLUTION. — Du 16 janvier au 17 février, apyrexie. Après 2 injections de *stovarsol*, de 0 gr. 50 chacune, le 18 février, la

malade fait un accès de température à 39°9. On pratique une injection intra-musculaire de 0 gr. 50 de *quinine*. Les 18 jours suivants, état subfébrile; pendant cette période, la malade reçoit 7 grammes de *stovarsol*. Le 12 mars, température à 39°9; injection intra-musculaire de 0 gr. 50 de *quinine*. Puis, 17 jours d'aprexie, pendant lesquels la malade reçoit à nouveau 7 gr. *stovarsol*. Un seul clocher à 38°3 est noté le 25 mars. Aucun examen de sang n'a été pratiqué.

Le 31 mars, commence une *période fébrile* typique de quart pure, puis de triple quarte. La malade fait 10 nouveaux accès.

Examen le 19 avril: *Rate* atteignant l'ombilic. *Foie* débordant de 2 travers de doigt. *Cœur*: tachycardie, bruits sourds. Pas d'œdème malléolaire. Anémie légère. Pas de subictère.

Nouveau traitement quinique, au total 6 grammes.

OBSERVATION N° XXIV

(Malade dont l'impaludation nous a été confiée
par M. le Professeur POROT).

YED. SEH..., entre, en novembre 1933, à la salle Pinel.

DIAGNOSTIC: paralysie générale progressive.

Examen général. — *Cœur*: bruits normaux. *Foie* et *rate* de volume normal.

Antécédents: pas de paludisme.

IMPALUDATION: le 22 novembre, inoculation intra-veineuse de 6 cc de sang. *Donneur*: malade n° 21, avant son accès (dans le sang du donneur, 2 à 3 rosaces par champ, 3 à 4 formes moyennes et gamètes). Pas de fièvre de choc.

Longue *incubation* de 24 jours. Un essai d'activation par auto-hémothérapie reste infructueux. Longue *période d'involution*: température à 38°, pendant 4 jours.

Période fébrile: Le 3 janvier, premier accès franc à 40°. La malade fait ensuite 8 accès dépassant 40°, selon un rythme de quarte absolument pur.

Traitement anti-malarique: arrêt des accès le 25 janvier, par administration de 2 grammes de *quinine* per os. Pendant les 5 jours suivants, 5 grammes de *quinine*. Le 31 janvier, on com

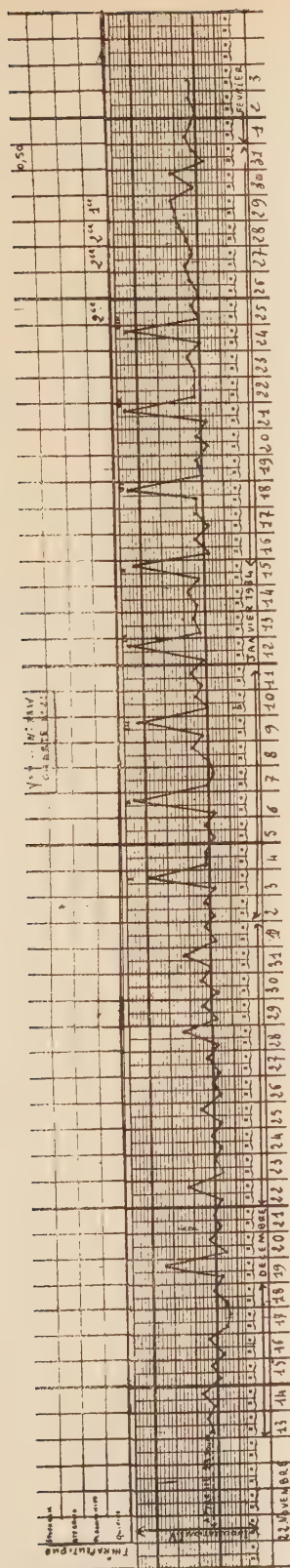


Fig. 18. — OBSERVATION XXIV

mence un traitement au *stovarsol* par une injection de 0 gr. 50. A partir du 1^{er} février, l'apyrexie est complète.

Le malade n'est plus suivi.

OBSERVATION N° XXV

POC..., âgé de 35 ans, entre en novembre 1933, à la salle Hardy.

DIAGNOSTIC: Tabès.

Examen général: Appareil cardio-vasculaire: bruits du cœur normaux; tension artérielle 15-11,5.

Rate et Foie de dimensions normales.

Albumines: sérine: 42; globuline: 36. Rapport $\frac{S}{G}$: 1,16.

Antécédents: pas d'éthylisme. *Pas de paludisme.*

IMPALUDATION: le 1^{er} décembre 1933, inoculation intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur:* malade n° 21, après arrêt spontané de ses accès. (Chez le donneur, à ce moment, 3 à 4 rosaces, rares formes moyennes dans une goutte). Pas de fièvre de choc.

Incubation de 7 jours; 2 jours de *fièvre d'invasion*, avec température à 38°. Le 5 décembre, vers 17 heures, sensation de froid, frissons légers.

Période fébrile. — Le 10 décembre, premier accès franc à 40°. Puis, 3 accès, à 72 heures d'intervalle. Pendant les 6 jours suivants, la température irrégulière oscille autour de 38°. Le 23, les accès se déclenchent à nouveau, d'abord irréguliers, puis quotidiens. Le malade fait 12 accès en tout, dont 2 à 41° et 5 au-dessus de 40°. Bonnes rémissions, au voisinage de 37°, entre les accès.

Traitement anti-malarique. — Le 5 janvier 1934, *atébrine:* 0 gr. 30; *plasmochine:* 0 gr. 02. En tout, le malade reçoit 2 gr. 10 d'atébrine et 0 gr. 14 de plasmochine. Dès le lendemain du début du traitement, apyrexie.

Contrôle parasitaire:

1 ^{er} Décembre 1933, (jour d'inoculation) :	rare rosaces, rares formes moyennes.
7	— assez rares formes moyennes, rares rosaces (une tous les 2 champs).
11	— assez rares formes moyennes, gamètes (1 tous les 3 à 4 champs).

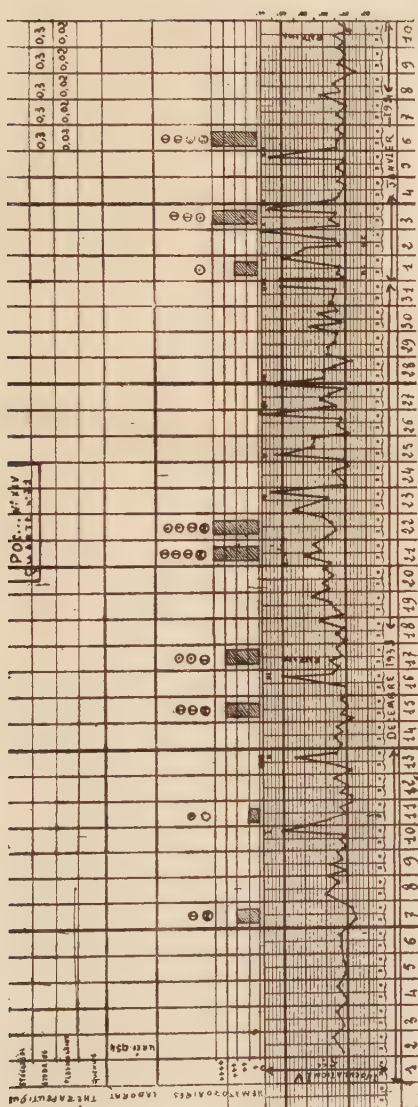


Fig. 19. — OBSERVATION XXV

15	—	nombreuses formes moyennes, rares rosaces.
17	—	nombreuses formes jeunes, assez rares formes moyennes.
21	—	10 formes par champ; formes moyennes; 1 rosace tous les 6 champs.
23	—	très nombreuses formes jeunes. Assez nombreuses formes moyennes; très rares rosaces.
3 Janvier 1934,		7 à 8 formes par champ; nombreuses formes moyennes, rares formes jeunes.
4	—	rare formes jeunes, 1 tous les 5 à 6 champs
6	—	très nombreuses formes moyennes; nombreuses rosaces.

REACTIONS VISCERALES. — *Rate*: 17 décembre, débordé de 1 travers de doigt; le 11 janvier, de 4 travers de doigt; le 30 janvier, la rate n'est plus que percutable.

Cœur:

5 Décembre, pendant l'incubation: pouls à 80. T.A.: 15-11,5. Indice: 1/2. Apnée volontaire: 45 secondes. Réflexe oculo-cardiaque: négatif.

8 Décembre, T.A.: 14-11.

10	—	avant le premier accès: T.A. 13-10. Pouls à 80.
14	—	après le deuxième accès: T.A. 14-11.
17	—	après le troisième accès: T.A. 13-10; apnée volontaire: 43 secondes.
20	—	température 38°5; T.A. 11,5-9.
24	—	après le quatrième accès: T.A. 11-8,5.
29	—	après le septième accès: T.A. 11,5-9.
3 Janv. 1934,		après le dixième accès: T.A. 12,5-10.
11	—	au sixième jour du traitement: T.A. 13,5-10; indice: 1,5; apnée volontaire: 30 secondes; réflexe oculo-cardiaque: négatif.

Bruits du cœur assourdis; pas de souffle.

Réactions humorales: Pas de modifications du taux des albumines du sang. Urée dans le sang: 0 gr. 46 0/00.

Actuellement, le malade est encore sous notre surveillance (*sixième mois*). Pas de rechute. Pas de splénomégalie. Henry négatif.

Cuti-réaction à la tuberculine positive.

OBSERVATION N° XXVI

GRIM..., coiffeur, âgé de 38 ans, entre à la salle Hardy, en Décembre 1933.

DIAGNOSTIC: paralysie générale progressive.

Examen général. — Cœur: bruits normaux. T.A.: 11-7,5.

Foie et rate de dimensions normales.

Sang: urée: 0,37. Elimination de la phénol-sulfone-phtaléine: 0,55.

Antécédents: Paludisme en Orient.

IMPALUDATION: le 5 janvier 1934, par inoculation intra-veineuse de 8 cc de sang. *Donneur:* malade n° 25, qui est à la veille du début du traitement (dans son sang, très nombreuses formes moyennes, rares formes jeunes). Pas de fièvre de choc.

Incubation de 5 jours. Pas de fièvre d'invasion.

Période fébrile. — Le 11 janvier, accès à 38°9, puis, 2 jours où la température se maintient à 37°9, avant le déclenchement des accès. Les 5 premiers accès atteignent 40°2. Les 3 suivants dépassent 41°. Courbe de quarte simple typique, aucune irrégularité. Le malade fait en tout 12 accès.

Traitement anti-malarique. — Le 18 février, 0 gr. 30 d'atébrine et 0 gr. 02 de plasmochine, doses répétées pendant 5 jours. Le 19 février, apyrexie. Le 20, accès avorté à 38°3. Par la suite, plus de fièvre.

Contrôle parasitaire:

11 janvier 1934, très rares rosaces, très rares formes jeunes (1^{er} accès).

13 — très rares formes moyennes.

16 — assez nombreuses formes moyennes. (2 à 3 par champ).

24 — 1 forme par champ; nombreuses formes moyennes; assez rares rosaces.

2 février 1934, très rares formes adultes.

Réaction de Henry:

5 janvier, 0.0.0—0.0 (jour de l'inoculation).

20 janvier, ++++.0—+.0 (3^e accès).

12 février, ++++.0—+.0 (12^e accès).

6 mars, 0.0.0—0.0 (15 jours après cessation du traitement).

Recherche de la réaction de Henry, pendant l'accès:

Le 20-1, au stade de frissons: ++++.0—+.0;

Température, 41°3 : ++++.0—+.0;

la réaction ne s'est pas négativée pendant l'accès.

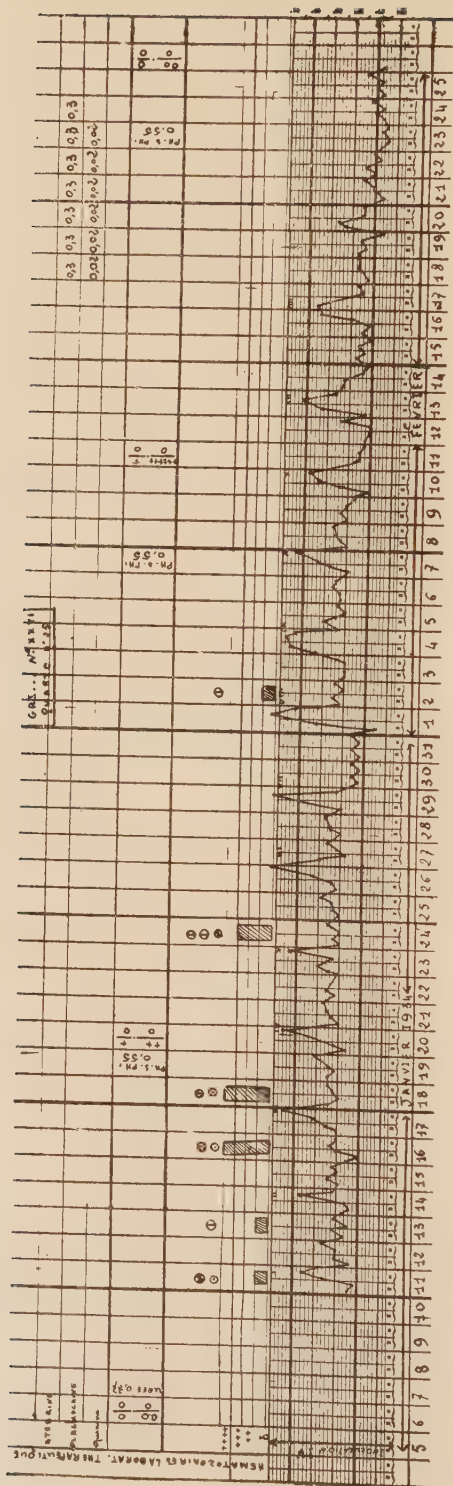


Fig. 20. — OBSERVATION XXVI

Réactions de l'organisme. — Aucune variation de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine aux différents examens (5-1; 19-1; 7-2; 23-2); elle se maintient à 55 %.

Le 5 mars, un traitement au *stovarsol* est entrepris à raison de 1 gr. en injection sous-cutanée, une fois par semaine.

Etat général très amélioré. Augmentation de poids manifeste et progressive.

Le malade est resté sous surveillance. Pas de rechute. Pas de splénomégalie. Cuti-réaction à la tuberculine positive.

OBSERVATION N° XXVII

(Observation due à l'obligeance du D^r VALENCE).

Mme LUCC..., âgée de 37 ans, entre à la clinique du Docteur Valence, le 25 janvier 1934.

DIAGNOSTIC: paralysie générale progressive.

Examen général. — Etat général médiocre. Lèvres et langue fuligineuses. Azotémie: 0 gr. 60 0/00; Glycémie: 1 gr. 20 0/00.

Antécédents: Pas d'antécédents palustres.

IMPALUDATION: inoculation, le 26 janvier 1934, par voie intra-veineuse, de 8 cc de sang. *Donneur:* malade n° 26 (hématozoaires, 1 forme par champ).

Les 1^{er}, 2, 3 février, la malade, qui avait refusé toute nourriture, s'alimente spontanément. L'anxiété se calme. Asthénie extrême; refroidissement; température à 35°, téguments marbrés aux parties déclives, déglutition pénible. Carphologie. Injections d'huile camphrée.

Le 4, subcoma. Décès, le 5, à 11 heures.

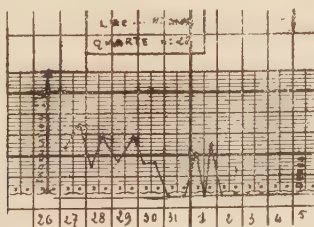


Fig. 21. — OBSERVATION XXVII

OBSERVATION N° XXVIII

(Observation due à l'obligeance du Docteur COLONIEU).

CHOUC..., 31 ans, fonctionnaire. Malade de clientèle urbaine.

DIAGNOSTIC: paralysie générale au début.

Examen général: pas de tares viscérales. Rien à signaler dans les urines. Urée dans le sang: 0 gr. 55 0/00.

Antécédents: pas de paludisme.

IMPALUDATION: le 29 janvier 1934, par injection intra-veineuse de 5 cc de sang. *Donneur:* malade n° 26, en plein accès, au stade de frissons. Pas de fièvre de choc.

Incubation de 6 jours.

Période fébrile. — Premier accès, après une *fièvre d'invasion* de 2 jours à 38°. Le malade fait 6 accès, au rythme de quarte, puis, pendant 5 jours, la fièvre devient irrégulière et continue.

Le 29 février, l'administration de 0 gr. 60 de *quinine*, amène une chute de température au voisinage de 37°. Pendant 9 jours, apyrexie; puis, reprise de la fièvre, sans qu'aucune réactivation n'ait été tentée. Le malade présente alors une courbe fébrile irrégulière pendant 5 jours. A ce moment, interruption.

Traitement antimalarique: le premier jour, le malade reçoit 6 pilules d'*ésanophèle*, soit 0 gr. 60 de *quinine*. Le deuxième jour, 4 comprimés d'*atébrine* et 2 pilules d'*ésanophèle*, soit 0 gr. 40 d'*atébrine* et 0 gr. 20 de *quinine*. Enfin, pendant 3 jours, 4 pilules d'*ésanophèle* et 4 d'*atébrine* pro die. Le 17 février, 2 comprimés d'*ésanophèle* et 2 d'*atébrine*. Plus de température. *Dose totale:* *quinine*, 2 gr. 20; *atébrine*, 1 gr. 80. Etat général très bon.

REACTIONS VISCÉRALES: au 4^e accès, syndrome d'asthénie cardio-vasculaire: tachycardie, assourdissement des bruits, souffle systolique apexien; dysnée d'effort; œdème malléolaire et de la face. La comparaison des orthodiagrammes du cœur faits avant la période fébrile et au 4^e accès montre une modification du contour cardiaque surtout au niveau du ventricule gauche: la flèche de l'arc gauche passe de 0 cm 5 à 1 cm 5.

Le 14 février, après le 3^e accès, urée: 0,30 dans le sang.

OBSERVATION N° XXIX

B. AOU. AB..., sans profession, âgé de 32 ans, entre à la salle Hardy, le 28 février 1934.

DIAGNOSTIC: syndrome parkinsonnien.

Antécédents: pas d'antécédents palustres avoués.

IMPALUDATION: le 15 mars 1934, injection intra-veineuse de 5 cc de sang citraté. *Donneur*: malade n° 28, qui est en apyrexie depuis 3 jours, après avoir reçu 6 pilules d'éosanophèle (soit 0 gr. 60 de quinine) pour juguler une température trop élevée. (Chez le donneur, présence d'hématozoaires dans le sang: une forme tous les 2 ou 3 champs). Pas de fièvre de choc.

Incubation de 22 jours. Pas de fièvre d'invasion.

Période fébrile. — Le 27 mars, premier accès franc, à 39°5. Par la suite, courbe très irrégulière. Les trois premiers accès affectent le rythme quarte; puis, pendant 5 jours, accès quotidiens à 40°, puis 39°.

Le 8 avril, température à 38°. *Arrêt spontané des accès*. Huit jours plus tard, le malade sort sur sa demande. Il reçoit, avant son départ, un traitement quinique.

Contrôle parasitaire:

Le 16 mars, (11^e jour de l'incubation): 1 schizonte jeune tous les 5 champs.

Le 10 avril, (pendant l'apyrexie spontanée): 3 à 4 formes moyennes et âgées par champ.

Le 11 — 2 à 3 formes jeunes par champ, gamètes.

Le 12 — 3 formes moyennes par champ; une rosace tous les 2 champs.

Le malade n'a pas été suivi.

OBSERVATION N° XXX

ZING..., ancien légionnaire, âgé de 45 ans, est évacué sur la salle Hardy, le 20 mars 1934.

DIAGNOSTIC: paralysie générale.

Examen général: état général peu satisfaisant.

Cœur: souffle systolique apexien de timbre piaulant. Tension artérielle: 14,5-10.

Foie et rate de dimensions normales.

Examens de laboratoire: sang: urée, 0 gr. 27 0/00; glycémie: 0 gr. 67 0/00. Globules rouges, 3.620.000; globules blancs, 7.000. Formule leucocytaire: poly. neutro, 68; mono., 12; lympho., 30. Réaction de Henry: 0.0.0—0.0.

Urines: coefficient de Maillard, 7,9; azote amino-urinaire, 1,113; chlorures, 7 gr. 60; urée, 13 gr. 15; présence d'urobiline; pas d'autres éléments anormaux.

Antécédents: pas de paludisme.

IMPALUDATION: le 22 mars 1934, injection intra-veineuse de 10 cc de sang. *Donneur:* malade n° 29, qui se trouve au 17^e jour de son incubation. Les hématozoaires ont été trouvés chez lui, dès le 11^e jour. Une heure après l'injection, urticaire généralisé; le soir, température à 38°9.

Incubation de 17 jours.

Période fébrile. — Les quatre premiers accès se manifestent, au rythme de quarte. A partir du 20 avril, double quarte. Au total, 10 accès, au-dessus de 40° pour la plupart.

Traitement anti-malarique. — Début le 29 avril, par une injection intra-musculaire de 1 gr. 50 de *quinine* et ingestion de 0 gr. 50. Pendant cinq jours, le traitement est poursuivi aux mêmes doses, puis par l'ingestion de 1 gr. pendant quatre jours. Au total, 14 grammes de *quinine*.

Arrêt immédiat de la température.

Contrôle parasitaire:

Le 31 mars, 1 forme moyenne tous les 3 à 5 champs.

Le 1^{er} avril, 1 forme âgée tous les 5 champs.

Le 10 — 2 formes moyennes âgées; une rosace par champ (2 jours après le premier accès).

Le 11 — (2^e accès), 2 à 3 rosaces par champ; formes jeunes assez rares; 1 ou 2 formes moyennes par champ; gamètes.

Le 12 — 5 ou 6 formes moyennes et jeunes par champ.

Le 16 — 2 ou 3 rosaces par champ; nombreuses formes moyennes âgées; nombreux gamètes.

Le 18 — 10 ou 12 formes jeunes; 4 à 5 formes moyennes par champ; gamètes.

Le 19 — 12 formes moyennes âgées (presque au stade de rosace). Gamètes.

Le 20 — 10 formes jeunes; 2 à 3 rosaces par champ. Gamètes.

Le 21 — 10 formes moyennes; rares formes jeunes. Gamètes.

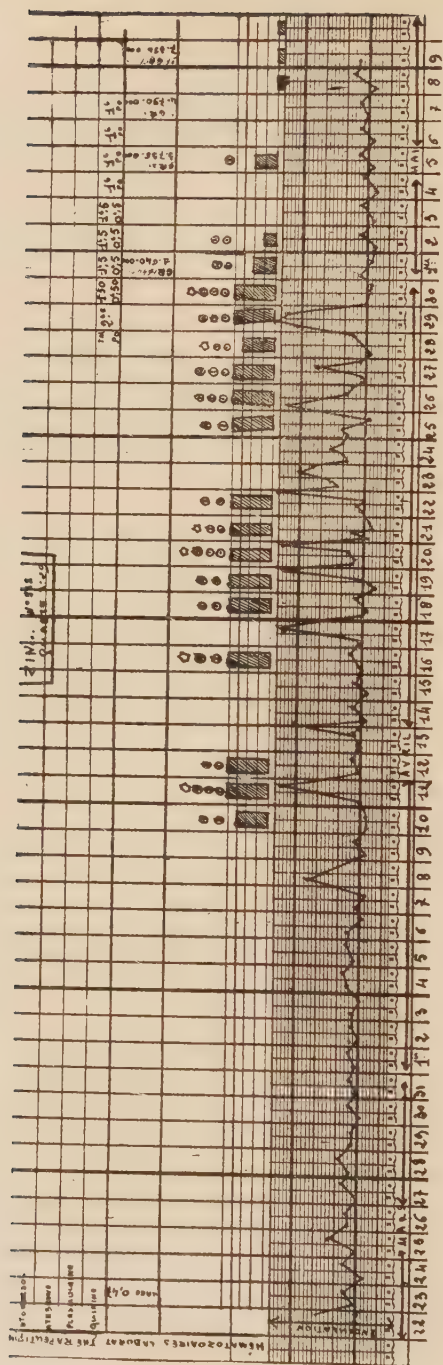


Fig. 23. — OBSERVATION KXX

- Le 22 — 10 formes adultes par champ; rares formes jeunes.
 Le 25 — 15 formes moyennes adultes; rares rosaces.
 Le 26 — 3 à 4 rosaces par champ; 10 formes jeunes; rares formes moyennes.
 Le 27 — 10 formes moyennes par champ; assez nombreuses rosaces et formes jeunes.
 Le 1^{er} mai, (2^e jour du traitement), 2 ou 3 formes moyennes et rosaces; nombreux gamètes.
 Le 2 — 2 ou 3 formes moyennes et jeunes.
 Le 5 — (7^e jour du traitement), 1 forme mûre, tous les 6 à 7 champs.
 Le 8 — 1 forme mûre, tous les 6 à 7 champs.
 Le 9 — (10^e jour du traitement), examen négatif.
 Le 10 — 0.
 Le 13 — 0.

REACTIONS VISCERALES. — *Cœur*: après le 8^e accès, pouls à 100. Présence d'un souffle systolique, au foyer aortique; persistance, sans modification, du souffle de la pointe; tension artérielle: 8-5. Devant cette chute de la tension, on fait une injection d'extraît surrénal. Un quart d'heure après, frisson. Après le frisson, la température s'élève à 39°2.

Numérations globulaires:

Le 1 ^{er} mai,	globules rouges,	1.640.000.
Le 5 — — —		3.736.000.
Le 7 — — —		4.790.000.
Le 9 — — —		7.356.000.
Le 15 — — —		3.400.000.
Le 20 — — —		2.600.000.

Anémie assez importante, malgré une poussée globulaire de défense, au début du traitement quinique. Traitement: Hépatrol.

Epreuve du Rouge Congo, avant l'inoculation: 75 %; après le 3^e accès: 67 %; 2 jours après la fin du traitement: 63 %.

Le 27 avril, en fin de période fébrile, cuti-réaction à la tuberculine positive.

Trente jours après l'arrêt de la fièvre, on retrouve l'héματοzoaire dans le sang. Le 10 juin, soit 44 jours après le début du traitement, rechute du paludisme. Accès à 40° typique. On commence alors, un nouveau *traitement quinique*. Au total : 7 gr. 50.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — **Transmission du paludisme expérimental.**

CHAPITRE II. — **Évolution clinique.**

CHAPITRE III. — **Évolution parasitaire.**

CHAPITRE IV. — **Réactions viscérales.**

CHAPITRE V. — **Réactions tissulaires.**

CHAPITRE PREMIER

TRANSMISSION DU PALUDISME EXPÉRIMENTAL

Le paludisme expérimental a montré qu'une souche d'hématozoaires peut être conservée par transmission directe d'homme à homme, sans passer par l'hôte intermédiaire, l'anophèle. Le nombre de passages obtenus dans différents centres de malariathérapie a atteint des chiffres éloquentes.

A Vienne, une souche de *plasmodium vivax* est suivie sur 200 passages. KRUSPE en signale 200, BEHRING 700. Le *plasmodium malariae* conserve de même toute sa vitalité.

La reproduction illimitée du cycle schizogonique devient ainsi une notion classique. Le changement de milieu sanguin n'influe pas normalement sur le développement de l'hématozoaire transmis directement.

Choix de la souche.

Avant d'impaluder un malade, il convient tout d'abord de choisir la souche d'hématozoaire.

La technique la plus pratique est évidemment de se servir, comme donneurs, de malades déjà impaludés,

s'ils demeurent encore porteurs d'hématozoaires. Mais le problème est tout différent, lorsqu'il s'agit de prélever le sang parasité chez un malade atteint d'un paludisme naturel anophélien. Dans ce cas, le choix de la souche initiale se pose différemment suivant les conditions extrinsèques, de climat, de saison, de pays. RIEUX conseille de demander, en France, la souche virulente à un paludéen récemment rapatrié des colonies. Cet auteur affirme qu'un accès survenant en Avril, Mai, Juin chez un tel sujet, de retour en France depuis moins de six à huit mois, est un accès de tierce bénigne ou de quarte, propice à l'inoculation.

Ainsi, différents centres de malariathérapie ont pu prendre comme donneurs des soldats appartenant aux troupes coloniales.

Mais, chez ces paludéens, originaires des pays tropicaux, l'association parasitaire est à redouter. WAGNER, JAUREGG, MUHLENS et KIRSCHBAUM, FRIBOURG-BLANC rapportent des cas de mort à la suite d'inoculations pratiquées dans ces conditions : les premiers examens hématologiques font croire à la pureté de la souche, mais après transmission l'examen révèle la présence inattendue, chez l'inoculé, du *plasmodium falciparum*. DOROLLE rapporte même le cas d'un malade qui a reçu le sang d'un paludéen uniquement porteur, en apparence, de *plasmodium vivax*. Le décès survint dix jours après l'impaludation : les trois espèces d'hématozoaires furent trouvées à l'examen hématologique.

Ainsi, pour différents auteurs, il convient de redouter un tel danger. On doit s'abstenir de transmettre le sang d'un malade qui, au cours d'un examen antérieur a pu présenter des formes douteuses, de diagnostic incertain. Pour avoir le maximum de sécurité, le donneur doit être un paludéen qui présente une rechute à *plasmodium vivax* et qui a été suivi régulièrement, au cours de l'année, du point de vue sanguin.

Nous-mêmes, en l'absence à Alger de centre de malarithérapie, avons été obligé de demander à des paludéens en accès nos trois souches originelles. Après examens soigneux en goutte épaisse et multiples contrôles sur étalement, nous avons pu obtenir des souches dont la pureté s'est affirmée au cours des différents passages.

En Afrique du Nord, la rareté avec laquelle s'observent en hiver les infections dues au *plasmodium vivax*, nous a imposé le recours à une souche de *plasmodium malariae*. Nous n'avons pu utiliser une souche de *plasmodium vivax* que vers le mois de Mai.

L'hiver suivant notre expérimentation n'a pu porter que sur une seconde souche de quarte.

La majorité des auteurs préconise, en effet, l'emploi exclusif de souches de *plasmodium vivax*. Le *plasmodium malariae* a été transmis assez rarement à l'homme, dans un but thérapeutique. Au cours des premiers essais de MULHENS et KIRSCHBAUM à Hambourg, la fièvre quarte semblait présenter une évolution plus irrégulière, plus longue, et céder moins facilement à la thérapeutique. Les documents sont peu nombreux à son sujet. Mais les applications plus récentes ne confirment pas ces inconvénients. Enfin, WARRINTON YORKE et MACFIE, d'autre part CIUCA, BALLIF et VIERU ont utilisé le *plasmodium malariae* et même le *falciparum*.

JAMES, NICOLL et SHUTE ont employé la tierce maligne transmise par anophèles.

Mais, la souche de *plasmodium falciparum* a donné des désastres sur des individus à tares hépatiques. Les indications en sont donc beaucoup plus limitées.

Mode de transmission.

On peut transmettre le sang parasité, directement, à la seringue, de transfuseur à transfusé, par de nombreuses voies d'inoculation.

Les premières impaludations ont été réalisées par Wagner JAUREGG, au moyen de simples scarifications d'où le terme initial des auteurs allemands de « *impf-malaria* », ou « *malaria vaccinale* ». Mais, avec cette méthode, le paludisme n'éclôt que dans 50 % des cas ce qui motive son abandon. De même, la voie intradermique, avec petites doses de 1 à 2 cc. de sang, conduit souvent à des échecs.

Pratiquement les voies les plus employées sont la voie sous-cutanée et la voie intra-veineuse.

La voie sous-cutanée est la plus en faveur. Wagner JAUREGG conseille de pratiquer l'injection hypodermique dans la région dorsale et de diriger l'aiguille dans différents sens pour dilacérer les tissus et faciliter le passage plus rapide des globules rouges parasités dans la circulation. Elle est aussi utilisée, avec prédilection, par LEROY et MEDAKOVITCH, FRIBOURG-BLANC, MOLLARET qui n'emploient la voie intra-musculaire ou intra-veineuse qu'au cas d'insuccès ou dans des conditions spéciales.

La voie endoveineuse fut préconisée par BUNKER et KIRBY; elle ne présente pas d'inconvénients. La plupart des auteurs emploient cette voie à l'occasion des réimpaludation. Le développement du plasmode serait plus rapide et plus sûr. LEROY et MEDAKOVITCH conseillent cette technique chez les sujets qui reviennent des colonies et peuvent être réfractaires à l'infection provoquée.

Outre ces trois voies d'inoculation classiques, on peut encore réaliser une inoculation mixte par voie sous-cutanée et endoveineuse. NISSEN, d'Anvers, a préconisé d'injecter en intra-veineuse, après inoculation sous-cutanée, le serum qui a servi à rincer la seringue.

Nous nous contenterons de citer, pour être complets, d'autres modes de transmission du paludisme artificiel:

ingestion de sang coagulé (MARINESCO), injection intra-splénique (EUSTAZIU et IONESCO).

Ces diverses méthodes présentent des avantages et des inconvénients. Par voie sous-cutanée on obtiendrait des incubations plus longues que par voie intra-veineuse; mais la courbe fébrile serait plus régulière.

Enfin, l'inoculation mixte ne semblerait pas posséder de qualités particulières.

Au cours de nos impaludations, nous avons utilisé les voies sous-cutanées et intra-veineuses. Opérant en pays d'endémie palustre, nous avons été amenés, par la suite, à donner la préférence à la voie endoveineuse, qui permet de neutraliser plus sûrement un état réfractaire de l'organisme.

*
* *

Les quantités de sang injectées sont très variables. Par voie sous-cutanée, WAGNER JAUREGG inocule de 2 à 4 cc. LEROY, MOLLARET, FRIBOURG-BLANC, 5 cc. Certains, tels SPEIERER, conseillent des doses plus élevées, 30 cc. ROUSSEL signale l'emploi, au centre de malaria-thérapie de Toulouse, d'injections de 50 à 60 cc.

Par voie intra-veineuse, l'inoculation de 5 cc. suffit en général. ROUSSEL qui emploie de 10 à 20 cc. dépasse nettement la moyenne habituelle. Enfin, les auteurs roumains ont, dans un but expérimental, réalisé la transmission du paludisme par une véritable transfusion sanguine de 200 à 350 cc. Mais pour certains, l'infection peut être provoquée par une quantité très faible de sang. Ainsi, FRIBOURG-BLANC a pu inoculer avec succès un malade par la simple injection sous-cutanée d'une goutte de sang parasité.

Une telle expérience apporte une notion remarquable au problème de la transmission du paludisme. Elle sou-

lève l'hypothèse de sa propagation par d'autres insectes que les Anophèles. Les Culex, les Poux, les Puces, les Punaises pourraient être de véritables vecteurs d'une goutte de sang parasité. Cette hypothèse mérite vérification.

Cette question de la quantité de sang injecté ne paraît pas avoir une importance particulière en pratique. Comme nous le verrons, l'évolution du paludisme ne semble pas en dépendre. Il nous semble simplement logique de ne pas inoculer des doses trop faibles de sang parasité. Ce n'est que dans certaines conditions que l'inoculation massive intra-veineuse peut être indiquée, lorsqu'une prémunition entrave l'éclosion du paludisme transmis par les méthodes habituelles.

Cependant, ces transfusions sanguines ont le désavantage d'entraîner des chocs importants, même lorsque les groupes sanguins du donneur et de l'inoculé sont reconnus compatibles.

Ces accidents, d'ailleurs, ne sont pas la rareté; nous avons pu observer à la suite de simples inoculations intra-veineuse, avec des doses de sang relativement faibles de 5 à 10 cc. des chocs assez marqués.

Dans l'observation N° 9, au cours de l'inoculation de 5 cc. de sang, apparition de douleurs lombaires, sudations abondantes; dans l'observation N° 12, après injection de 8 cc. de sang, élévation thermique à 40° au bout de 24 heures; la période d'incubation reste normale par la suite. Dans l'observation N° 30, poussée d'urticaire généralisé, après injection intra-veineuse de 10 cc. de sang.

En tout état de cause, il est donc prudent de déterminer les groupes sanguins du donneur et de l'inoculé, lorsque l'on dépasse les doses faibles habituellement employées de 3 à 5 cc. L'inoculation intra-veineuse devient, en quelque sorte, une transfusion sanguine.

*
* *

Enfin, dans le domaine de l'expérimentation, la voie rachidienne permet aussi d'infecter l'organisme. En raison de son grand intérêt doctrinal, nous avons voulu isoler celle-ci des autres modalités de transmission. Les premiers auteurs qui l'ont utilisée, voulaient simplement mettre la souche au contact plus intime du tissu nerveux. Mais d'autres expérimentateurs aboutirent, par ce moyen, à des considérations intéressantes sur la biologie de l'hématozoaire.

La voie intra-rachidienne a été utilisée par MARINESCO, SWIFT et ELLIS; BALLIF et LUNEVSKI reprirent cette technique sur 13 malades et inoculèrent dans les espaces sous-arachnoïdiens 0,5 à 1 cc. de sang parasité, après soustraction de 2 à 3 cc. de liquide céphalo-rachidien. L'évolution du paludisme, ainsi inoculé, est identique à celle de la malaria transmise par voie sous-cutanée. La fièvre apparaît, la rate réagit, l'hématozoaire se développe dans la circulation sanguine.

Récemment, E. MARIOTTI et M. SCIUTTI, ont réalisé la transmission du paludisme au moyen d'injections intraveineuses de liquide céphalo-rachidien, ou d'injection dans les espaces sous-arachnoïdiens de liquide céphalo-rachidien ou de sang d'impaludés. Ils tentent ainsi la sélection d'un virus malarique neurotrope. Les auteurs concluent que le parasite traverse la barrière hémato-méningée autant par la voie afférente que par la voie efférente, et cela non seulement chez les P.G. où cette barrière est lésée, mais encore chez les déments précoces où elle est normale.

Enfin, ASCIONE et MARIOTTI, prélevant chez 5 sujets impaludés le liquide céphalo-rachidien l'ont injecté après passage sur bougie Berkefeld à 5 malades par voie intraveineuse. La fièvre s'est déclanchée après une période d'incubation de 10 à 12 jours. Le sang contenait des

hématozoaires et était capable de transmettre à nouveau l'infection. Cette observation imposait l'hypothèse d'une forme filtrante du plasmodium vivax au cours de son cycle asexué. Cependant, MARCHOUX, LEROY et CHORINE, appliquant la même méthode, n'ont obtenu aucun résultat. Par contre ils ont mis en évidence, chez des malades inoculés par voie sanguine, des globules rouges parasités dans le liquide céphalo-rachidien et des parasites dans le culot de centrifugation.

Cette hypothèse biologique paraît donc très suspecte et ne peut être admise que sous bénéfice d'inventaire.

Cependant il convient de retenir que ce problème n'a pu être posé qu'à l'occasion du paludisme expérimental.

Enfin, par un détour curieux, afin de ne négliger aucun enseignement, la transmission du paludisme artificiel par voie intra-rachidienne a permis de réaliser une véritable étude expérimentale, d'ordre biologique et physio-pathologique sur le rôle de la barrière hémato-méningée.

C'est à la suite de l'utilisation de cette voie plus directe qu'est née la méthode de DUCOSTE, de l'impaludation cérébrale.

Cette technique consiste à inoculer par trépano-ponction, de 2 à 5 cc. de sang parasité, citraté, soit dans les ventricules cérébraux (ce qui constitue une simple variante des techniques précédentes), soit en plein lobe frontal. L'inocuité est complète, la réalisation facile, les résultats très favorables. Au bout de huit jours débute un paludisme identique au paludisme par autre inoculation. Les réactions fébriles ont cependant une tendance à s'arrêter spontanément, les réactions viscérales sont peu marquées. Sur 108 cas traités ainsi, le taux de mortalité n'a été que de 1,4 %.

Nous voilà bien loin de la prudente scarification que WAGNER JAUREGG réalisa, en 1917, avec une simple goutte

le sang; et dans le cadre strict de la biologie du parasite, ces techniques nous apportent des enseignements précieux.

Mais quelle que soit la méthode employée, la transmission directe demande la confrontation du donneur et de l'inoculé. Lorsque deux sujets ne peuvent être ainsi rapprochés, le transport et la conservation de la souche posent des problèmes nouveaux. Il convient de faire appel à certains procédés pour conserver le sang parasité sans détruire l'hématozoaire. FRIBOURG-BLANC, dans son précis sur la malariathérapie a étudié en détail ces différents procédés de conservation. Ils sont au nombre de quatre et s'adressent :

- 1° au sang citraté, qui suffit quand le transport et la conservation ne doivent pas dépasser 12 heures;
- 2° au sang défibriné, dextrosé, dans lequel les parasites restent virulents pendant 24 heures;
- 3° au sang défibriné à l'agar;
- 4° au sang gélatiné qui permet une conservation de 2 à 3 jours.

FRIBOURG-BLANC conseille de combiner les diverses méthodes et d'injecter au même sujet du sang préparé selon ces différents procédés. La température optima de conservation varie selon les auteurs. Pour FRIBOURG-BLANC, c'est la température du corps, pour JOURNE, 37° centigrades. DALMA et TUCHTAN employant la Novifudine comme milieu conservateur maintiennent différents échantillons dans la glace, à la température de la chambre et à 37°. Seule la souche conservée dans la glace reste infectieuse pendant les six premiers jours; on y retrouve encore des parasites au 9^e jour.

Nous avons utilisé le procédé du sang citraté pour réaliser l'impaludation de certains malades.

Nous avons obtenu un bon résultat dans le cas de l'observation n° 29. Cependant il ne doit s'agir là que

d'un pis-aller, l'inoculation directe de transfuseur transfusé reste le procédé de choix.

Mais une dernière technique s'oppose aux précédentes. Il s'agit du paludisme thérapeutique anophélien dont les protagonistes sont les auteurs anglais. Cette méthode présente un réel intérêt. Le paludisme artificiel présente tous les caractères du paludisme naturel. Il constitue de ce fait le seul véritable « paludisme expérimental ». Mais son emploi ne s'est pas généralisé pour de nombreuses raisons.

En premier lieu, la manipulation de l'agent de transmission est difficile. Elle demande une organisation spéciale de laboratoire. JAMES et SATRE n'ont pas manqué de signaler les conditions physiologiques et de « hasard » qui entravent l'infection des moustiques. Des Anophèles même porteurs d'oocystes dans leurs cavités gastriques peuvent ne pas présenter de sporozoites dans leurs glandes salivaires et ainsi n'être pas contagieux. Enfin, le malade lui-même n'est pas toujours apte à infecter le moustique. La technique en est donc difficile et seul des organismes officiels, comme il en existe en Angleterre, peuvent appliquer cette méthode.

En second lieu, ce paludisme anophélien se rapproche trop, d'après les auteurs, du paludisme naturel, par les accidents qu'il détermine, sa tendance à la chronicité, sa résistance à la thérapeutique.

Ainsi, WAGNER JACREGG signale la fréquence des infections latentes secondaires. Les récidives sont habituelles: 57 % des cas pour W. YORKE, 50 % pour GRANT et SILVERSTON.

Sans doute l'intérêt expérimental de cette transmission par l'Anophèle mérite d'être retenu. Cette méthode a permis aux auteurs anglais de très belles recherches qui précisent l'étude sur l'homme comme sur le mous-

tique du cycle parasitaire et du développement de ses éléments sexuels. Mais elle présente des inconvénients surtout dans sa réalisation pratique et n'a pas de ce fait connu l'extension que, peut-être, elle méritait.

A la lumière de toutes les considérations précédentes, nous voulons rappeler quelques notions relatives à la contagion possible par les impaludés.

En 1924, KLING constate l'apparition de 2 cas de paludisme chez des malades placés dans un pavillon situé à 100 mètres d'une salle de P.G. inoculés.

CHEVALIER et SWOB ont observé chez un malade de leur service l'apparition d'une tierce avec schizogonie aux divers stades sans formes sexuées et attribuent ce paludisme à une piqûre de moustique infesté sur les paralytiques généraux. En Allemagne, WICKEL et MAUSS signaient un cas de tierce chez un employé de la clinique psychiatrique de Greenswald, établissement où la malaria est transmise par l'intermédiaire d'*Anopheles*.

Tout récemment, MARCHOUX présenta à l'Académie de Médecine une note de R. MARTIN, CHASSIGNEUX et ROUESSE, qui ont observé un cas de paludisme autochtone chez une femme habitant au voisinage de l'asile de Maison-Blanche, où sont hospitalisés des P.G. traités par malarithérapie.

D'ailleurs, les premières constatations de ce genre ont suscité diverses recherches expérimentales.

BARZILAI VIVALDI a essayé sans succès d'infester des moustiques par 2 souches de *plasmodium vivax* au 80^e et 90^e passage.

Cependant FISCHER aboutit à un résultat positif avec des gamètes d'une souche de Vienne à son 165^e passage.

Mais ce danger ne doit pas être exagéré. WAGNER JAUREGG se refuse à croire à toute possibilité de contagion. Isoler les impaludés sous des moustiquaires, dans des salles libérées de moustiques comme le voulait en 1924 la commission de contrôle pour l'Angleterre et le Pays de Galles paraît en somme une mesure un peu trop rigoureuse.

DEUXIÈME CHAPITRE

ÉVOLUTION CLINIQUE

On a voulu appliquer au paludisme d'inoculation les mêmes schémas doctrinaux qui permettent de décrire une affection quelconque. Ainsi, la majorité des auteurs distinguent dans l'évolution une période d'incubation, une période d'invasion, une période fébrile. Mais souvent, ces divisions se montrent artificielles. Comme nous le verrons, la période d'invasion est quelquefois inexistante; de plus, il est parfois difficile de discerner à quel accident thermique correspond le premier accès. La délimitation de ces différentes périodes reste trop souvent une question d'interprétation.

Nous nous sommes efforcé de faire une étude critique de ces diverses descriptions et d'envisager :

- 1° Les manifestations qui suivent l'inoculation.
- 2° La période d'incubation ou phase de latence.
- 3° La période d'invasion ou phase subfébrile.
- 4° La période d'accès typique.

Accidents de l'inoculation.

Très souvent, aucune manifestation ne suit l'inoculation. Cependant, on signale une élévation thermique

avec retour à la normale, le lendemain. Cet accident serait dû au choc protéique, d'où son nom de « fièvre de choc ». A la suite d'inoculation endo-veineuse, WETHERMAR, WAGNER JAUREGG interprètent cet accident thermique comme une manifestation d'incompatibilité sanguine. Certains auteurs, notamment WENDLBERGER, ont pu signaler de véritables accidents de transfusion : élévation thermique avec frissons, inappétence, collapsus léger. Mais il n'est pas de règle de les observer avec les doses de sang habituellement employées.

Nous avons observé plusieurs fois la fièvre de choc le jour de l'inoculation, souvent même vingt-quatre heures après.

Dans un cas (Observation N° 9) l'injection intra-veineuse fut suivie d'un état de choc net, sudations, douleurs dorso-lombaires.

Dans notre Observation N° 30, une heure après inoculation intra-veineuse d'une dose de sang de 10 cc., le malade a présenté une poussée d'urticaire généralisée avec température vespérale à 38°5. Aucune modification n'a été notée, par la suite, dans l'évolution du paludisme.

*
**

Période d'incubation.

Seul le paludisme expérimental permet l'étude de la période d'incubation, depuis le jour de l'inoculation jusqu'aux premières manifestations cliniques. Mais la délimitation précise de cette phase évolutive varie selon les auteurs, chacun utilisant le terme de « période d'incubation » dans un sens particulier, ce qui conduit à une regrettable confusion. Pour s'en persuader, il suffit de juxtaposer les diverses définitions données de la période d'incubation.

WAGNER JAUREGG la limite à la période d'apyrexie. De même, MOLLARET la considère comme la phase de latence.

Pour LEROY et MEDAKOVITCH, elle s'étend « entre l'inoculation de la malaria et l'explosion d'accès fébriles typiques avec résultats positifs en plasmodes » (*op. cit.*, page 74). Pour eux, « il n'est pas facile de déterminer le premier accès », et l'on doit considérer comme tel celui qui est nettement marqué par frissons, transpiration et température d'au moins 39°. Ainsi, pour ces auteurs, y a-t-il nécessité d'un double critère clinique et parasitologique.

De son côté, PITOT, juge « qu'il est malaisé d'évaluer la durée de l'incubation » et il semble bien qu'il analyse ses observations en comptant comme telle toute la période qui va de l'inoculation au premier accès à contrôle positif (*th. PITOT*, p. 14).

Enfin, FRIBOURG-BLANC, JOURNE, confirmant les constatations de YORKE et MACFIE de la précession de la fièvre sur l'apparition des hématozoaires, distinguent eux aussi une incubation thermique différente de l'incubation parasitaire : ce qui ne paraît pas fait pour simplifier le problème.

En somme, qu'ils adoptent un critère clinique ou parasitologique, les auteurs ne proposent guère qu'une délimitation assez imprécise de la période d'incubation. Nous verrons que les mêmes remarques ont trait à la période d'invasion.

En raison de nos constatations cliniques et parasitologiques nous appelons « période d'incubation », avec WAGNER JAUREGG, *celle qui s'étend de l'inoculation aux premières manifestations cliniques du paludisme, en somme période cliniquement silencieuse.*

Cependant, l'évolution complètement apyrétique n'est pas une règle absolue.

Quelques accidents thermiques, accompagnés souvent de symptômes fonctionnels peuvent être observés.

L'examen des courbes fébriles chez nos malades permet de noter ainsi quelques incidents :

Ag. (Observation N° 4) présente une élévation thermique à 38° accompagnée de sudations abondantes au 16^e jour d'une incubation par ailleurs apyrétique de 22 jours.

De même, aux 6^e et 7^e jours de l'incubation, chez le malade N° 9, apparition de frissons, sudations et température à 37°9. Les hématozoaires sont présents dans le sang. L'évolution se poursuit par 13 jours d'apyrexie.

Dans l'observation N° 10, nous avons pu observer une période d'incubation de 14 jours, constamment subfébrile.

Il est de même impossible de retrouver une incubation apyrétique sur la courbe de température de la malade N° 23.

Mais, excepté quelques cas, la période d'incubation demeure une phase latente.

*
**

La durée de la période d'incubation est des plus variables.

Elle semble dépendre de trois facteurs :

- 1° de la voie d'inoculation;
- 2° de la souche et du donneur;
- 3° du terrain de l'inoculé.

*
**

La majorité des auteurs signalent que la durée de l'incubation paraît influencée par la voie d'inoculation.

Le tableau suivant, relatif à des impaludations par *plasmodium vivax*, le prouve :

Auteurs	Voie sous-cutanée	Voie intra-veineuse
WAGNER JAUREGG	7 à 12 jours Mn = 3 jours. Mx = 4 semaines.	3 à 8 jours.
DATNER et KAUDERS ...	6 à 10 —	4 à 7 —
FRIBOURG-BLANC	5 à 25 —	3 —
CLAUDE	10 à 12 — Mx = 20 à 30 jours.	
LEROY et MEDAKOVITCH.	7 à 12 — Mn = 3 jours. Mx = 4 semaines.	3 à 10 — Mx = 22 jours. Mn = 2 jours.
CUBONI et MILANI.....	4 à 22 —	1 à 7 —
LEISERMANN	9 à 18 —	1 à 26 —

Il résulte de ces chiffres que la période d'incubation est plus courte lors des impaludations intra-veineuses qu'à la suite d'inoculations sous-cutanées.

CHRYSTY dans sa thèse, signale même par voie endoveineuse des durées très écourtées variant entre 18 et 48 heures.

Cependant d'autres auteurs, CIUCA, BALLIF et VIÉRIER n'observent aucune relation entre la durée de la période d'incubation et la voie d'inoculation, sur une statistique de 390 impaludés par une souche de *Plasmodium vivax*.

Les résultats de nos propres observations ont été les suivants :

La période d'incubation a été :
chez les malades parasités par *plasmodium malariae*
par voie intra-veineuse : de 5, 6, 6, 6, 6, 7, 8, 15, 17, 18, 22, 22, 22, 27, 28, 28, 28, 84
jours;

Par voie sous-cutanée : de 12, 26, 28 jours.

En ce qui concerne les malades infestés par *plasmodium vivax*, par voie intra-veineuse : de 2, 3, 3, 5, 5, 6 jours;

par inoculation sous-cutanée : de 3, 14 jours.

En somme, dans les cas d'inoculation de tierce bénigne, les incubations ont été courtes, par voie intra-veineuse.

Par voie sous-cutanée, une seule incubation de 3 jours nous semble anormale. (Observation N° 18).

D'autre part, les malades impaludés par une souche de quarte ont présenté :

à la suite d'inoculation sous-cutanée, des incubations relativement longues ;

à la suite d'inoculation endoveineuse, les incubations prolongées et les incubations courtes ont été rencontrées en nombre égal.

Nous n'avons donc pas observé, dans tous les cas, d'une façon absolue une relation entre le temps d'incubation et la voie d'inoculation.

Mais dans quelles limites un temps d'incubation peut-il être anormalement prolongé ?

LEROY et MEDAKOVITCH fixent à 4 semaines le temps limite au-dessus duquel il faut pratiquer la réimpaludation : il est exceptionnel d'assister à l'explosion des accès passé ce délai. Cependant, JAMES se servant de *plasmodium vivax* observe 12 cas d'incubation d'une durée de 6 à 9 mois. Mais il s'agit là d'un paludisme expérimental transmis par l'anophèle, différent en partie de l'infection parasitaire inoculée directement.

Le temps d'incubation de 84 jours, observé chez un de nos malades (Observation N° 5) paraît des plus surprenants.

Au 32^e jour de l'apyrexie consécutive à l'impaludation par voie intra-veineuse, une série de chocs au Dmelcos est insuffisante à réveiller l'infection.

Mais on peut se demander si l'action d'un traitement intensif intercalaire au stovarsol n'a pas amené une guérison du paludisme inoculé. Le malade aurait alors été l'objet d'une contamination anophélienne ultérieure. Mais voici une fièvre quarte qui éclôt en Avril après un séjour dans une clinique, certes entourée de jardins, mais où aucun cas de paludisme naturel n'a été observé depuis de nombreuses années, ni chez les malades, ni chez le personnel infirmier. Enfin, aucune autre application de malariathérapie n'a été faite dans cette clinique pendant cette période. Par ailleurs, les manifestations fébriles furent celles d'une triple quarte après une inoculation de triple quarte. Nous ne pouvons donc admettre ce fait de guérison effective. Il s'agit bien, à notre avis, d'une très longue incubation qui dépasse

les limites habituellement observées. Pouvons-nous admettre que le traitement au stovarsol a simplement atténué la virulence de la souche ? La notion classique du manque d'action de ce produit sur le *plasmodium malariae* pourrait seule nous en empêcher.

*
**

D'ailleurs, les longues incubations sont relativement fréquentes dans nos observations, surtout dans les cas d'impaludation par *plasmodium malariae*.

Une souche de quarte est-elle donc susceptible de donner un temps d'incubation plus prolongé ou du moins plus fréquemment anormal ?

KIRSCHBAUM signale que la durée moyenne de l'incubation de la quarte est de 2 à 6 semaines après inoculation sous-cutanée, de 6, 15 et 20 jours, lorsque la voie endo-veineuse est employée. Ces durées dépassent celles de l'incubation de la tierce bénigne.

Les auteurs roumains, CIUCA, BALLIF et VIERU, précisent encore cette notion. Ils observent en 1928, sur 23 cas, en 1930, sur 61 impaludations par *plasmodium malariae*, une durée d'incubation variant entre 20 et 60 jours. Les incubations inférieures à 30 jours sont en minorité. Ces auteurs concluent que la durée de la période d'incubation de la quarte est nettement plus prolongée que celle de la tierce bénigne.

Nos résultats, qui apportent une confirmation de ces faits, nous paraissent mériter d'être signalés. Il semble, ainsi, que la variété de la souche intervient pour modifier la durée d'incubation.

*
**

Cependant d'autres facteurs sont appelés à avoir une action. Il convient d'envisager la virulence de la souche, le moment de la transmission par rapport à l'accès du donneur, la quantité et la densité parasitaire du sang

inoculé, enfin le rapport entre les groupes sanguins du donneur et de l'inoculé.

Qu'il s'agisse de tierce ou de quarte, la virulence de la souche a-t-elle une action ?

WAGNER-JAUREGG avait observé, au cours de ses premières impaludations, une diminution du temps d'incubation à la suite de passages successifs : ce qui semblait être dû à une exaltation du pouvoir pathogène du parasite. Ce fait ne fut pas confirmé par la suite.

Nous-même, n'avons jamais observé de telles variations au cours de nos différents passages : au contraire, dans notre première série de quarte, les temps d'incubation sont passés, au cours des inoculations successives, de 26 à 12, 28, 6, 8, 5, 7, puis 22, 28 et 18 jours. Dans notre seconde série, on note successivement, 28, 6, 6, 22, 17. Aucune variation ne semble dépendre du nombre de passages, donc d'une modification de la virulence de la souche.

Cependant, il faut tenir compte du fait que l'incubation peut être allongée, lorsque l'hématozoaire a subi, chez le donneur, l'action d'une faible dose de quinine.

Selon les indications des auteurs, des accidents thermiques trop violents commandent une atténuation du parasitisme par de faibles quantités de quinine. Il arrive alors, fréquemment, qu'au passage suivant, la souche conditionne des incubations très longues

FRIBOURG-BLANC signale cette action. MOLLARET, à la Salpêtrière, n'utilise jamais comme donneurs des sujets qui ont reçu une petite dose de quinine. Les résultats seraient aléatoires, les incubations trop longues.

A ce point de vue, deux de nos observations nous paraissent intéressantes.

Un malade (Observation N° 28) après une période d'incubation de 7 jours, présente une courbe de quarte et reçoit, au 7^e accès, 0 gr. 60 de quinine; il demeure

9 jours apyrétique, puis la température reprend. Au 5^e jour de cette période intercalaire, on prélève 5 cc. de sang que l'on injecte par voie intra-veineuse au malade N° 29. Celui-ci présente une incubation de 21 jours, avec rares hématozoaires dans le sang, puis fait six accès francs suivis d'apyrexie spontanée.

Un deuxième malade (Observation N° 30) reçoit par voie intra-veineuse, le sang du précédent, encore apyrétique 7 jours après son inoculation.

L'incubation chez le malade N° 30 est alors de 17 jours. Le paludisme évolue par la suite, donnant des accès très violents que l'on interrompt au 11^e.

Au passage suivant (Malade N° 32, actuellement sous surveillance), le temps d'incubation est de 4 jours.

Ainsi, la souche quininisée a donné, pendant deux passages successifs, des incubations nettement prolongées de 21 et 17 jours. L'atténuation de la virulence est encore prouvée par l'arrêt spontané des accès chez le premier inoculé.

Mais dans ces cas, cette action de la quinine ne fut que transitoire; au passage suivant, la durée de l'incubation redevient normale, la vitalité du parasite s'est réveillée.

En somme, une action médicamenteuse agissant sur la virulence de la souche paraît pouvoir influencer le temps d'incubation.

L'interprétation de pareil fait est d'ailleurs complexe. L'intervention de la quinine entraîne simplement peut-être une diminution de la densité parasitaire du sang du donneur.

*
* *

Le moment de la prise de sang par rapport à l'accès du donneur est un facteur que l'on peut invoquer.

Les auteurs italiens ORMEA et BROGGI, d'autres, Mi-

KULSKI et LISZKA se sont efforcés de préciser ce point. Ils obtiennent, par voie mixte, des incubations de 6 et 11 jours en prélevant le sang pendant l'intervalle apyrétique qui sépare deux accès, chez le donneur ; de 6 jours, lorsque celui-ci est en pleine période d'incubation, de 11 à 31 jours lorsque le prélèvement est effectué tout au début de la période d'incubation. Enfin, la transmission d'un paludisme latent apyrétique après arrêt spontané des accès entraîne une incubation de 11 à 18 jours.

Ainsi, les plus courtes durées ont été obtenues en pleine période d'incubation et pendant l'évolution fébrile.

Dans nos observations, le prélèvement de sang a été effectué chez le donneur pendant la période fébrile, au début des accès ou dans l'intervalle apyrétique le plus souvent.

Une seule fois, dans l'observation N° 25, le donneur avait présenté un arrêt spontané des accès, et était apyrétique. Le temps d'incubation fut alors, chez l'inoculé, de 7 jours.

Dans l'observation N° 30, l'inoculation fut pratiquée avec le sang d'un malade en période d'incubation.

Le temps d'incubation fut de 17 jours. (La souche précédemment quininisée avait toutes raisons d'entraîner une longue incubation).

Dans le cas de l'observation N° 28, le prélèvement de sang eut lieu en plein accès du donneur : le temps d'incubation fut de 7 jours.

Nos résultats ne peuvent être comparés à ceux des auteurs cités précédemment, qui utilisent exclusivement la voie mixte sous-cutanée et intra-veineuse, dont nous n'avons pas l'expérience.

Mais, le prélèvement de sang pendant une période apyrétique nous a donné, chez l'inoculé, une incubation

identique à celle obtenue par une transmission en plein accès.

Il nous est difficile, en comparant tous nos cas, de tirer une conclusion affirmative sur l'action du moment de la prise de sang chez le donneur.

*
* *

L'action de la quantité de sang injecté paraît moins discutable. SPEIERER recommande d'injecter 30 cc. de sang pour raccourcir le temps d'incubation. Mais, FRIBOURG-BLANC a inoculé le paludisme par injection sous-cutanée d'une simple goutte de sang.

Nous avons observé chez nos malades des temps d'incubation prolongés, bien qu'ayant employé en certains cas des doses de sang supérieures aux quantités usuelles :

— Observation N° 24, inoculation intra-veineuse de 10 cc. :

temps d'incubation de 24 jours.

— Observation N° 30, inoculation intra-veineuse de 10 cc. :

temps d'incubation de 17 jours.

Cependant WAGNER JAUREGG, employant la voie intradermique avec des doses de 1 à 3 cc. de sang, obtient des incubations très longues et surtout des résultats trop incertains : de nombreux insuccès nécessitent la réimpaludation.

De plus, CIUCA, BALLIF et VIERU, suppriment totalement la période d'incubation en réalisant de véritables transfusions de 200 à 350 cc. de sang virulent.

L'accès du donneur se transmet sans temps perdu à l'inoculé.

Ces faits sont donc en faveur de l'influence de la quantité de sang injecté sur la durée de la période d'incubation.

Mais LEROY et MEDAKOVITCH interprètent cette action en fonction du nombre d'hématozoaires injectés : une seule goutte de sang réussit à impaluder un malade, si la densité parasitaire est suffisante.

*
**

L'importance du taux des parasites dans le sang inoculé mérite, en effet, d'être retenue.

Cette question est intimement liée au problème biologique du déclenchement de l'accès palustre qu'il s'agisse, d'ailleurs, du paludisme d'inoculation ou du paludisme naturel.

La période d'incubation ne serait, ainsi, que la phase de latence pendant laquelle les parasites se multiplient pour atteindre le nombre critique, « le seuil pyrétogène » de RONALD ROSS.

Pour GREENWOOD, LEISERMANN, la durée d'incubation dépend du taux de parasites dans le sang du donneur.

Nous avons, pour cette raison, précisé, le jour de l'inoculation la densité parasitaire du sang du donneur.

Voici ce que nous avons observé :

— Cas où les hématozoaires sont très nombreux chez le donneur (plus de 10 formes par champ de goutte épaisse) : incubations de 27, 26, 24, 23, 18, 15, 8, 6, 6, 5, 5, 5, 5, 2 jours — (voie intra-veineuse).

— Cas où les hématozoaires sont peu nombreux : 25 jours — (voie intra-veineuse).

— Cas où les hématozoaires sont très rares (1 forme tous les 4 champs) : 22 jours — (voie intra-veineuse).

Sans doute, ces deux derniers temps d'incubation correspondant à une faible densité parasitaire du sang du donneur sont très prolongés. Mais de telles incubations

sont observées lorsque les hématozoaires sont en grand nombre dans le sang inoculé.

Nous avons un nombre trop restreint de cas d'impaludation, où le sang du donneur n'a qu'un faible taux de parasites, pour établir un pourcentage et comparer utilement nos observations. Mais un cas particulier mérite d'être signalé.

Observation N° 17. — La malade est inoculée une première fois par voie sous-cutanée et reçoit 10 cc. de sang contenant : une rosace, un gamète, de très rares formes jeunes dans une goutte. Vingt jours d'apyrexie suivent cette inoculation.

On réimpalude la malade avec 5 cc. de sang du même donneur, par voie intra-veineuse : la densité parasitaire est alors de une à deux formes jeunes par champ de goutte épaisse. Le temps d'incubation est de deux jours et le paludisme évolue de façon normale.

Ce deuxième apport de parasites semble avoir suffi à réaliser le seuil pyrétogène et, ainsi, à précipiter l'apparition du premier accès.

Ainsi, la densité parasitaire du sang du donneur paraît un facteur beaucoup plus important que la quantité de sang injectée. Mais on ne saurait établir une loi mathématique sur le rapport du nombre des parasites et du temps d'incubation.

FRIBOURG-BLANC a pu signaler des durées d'incubation différentes chez deux malades impaludés en même temps par un même donneur. Le taux des parasites était pourtant identique.

En réalité, le rôle de la densité parasitaire du sang du donneur ne peut être négligée, mais toute systématisation absolue ne résiste pas à la critique en face des conditions multiples dont l'influence simultanée est susceptible de jouer.

*
* *

Si les conditions qui dépendent du donneur ne paraissent pas toujours suffisantes pour expliquer les variations du temps d'incubation, existe-t-il une interaction entre donneur et inoculé ?

L'impaludation par voie intra-veineuse est une transfusion sanguine et l'on peut se demander si les globules rouges parasités du donneur pénètrent sans dommage dans un nouvel organisme. Les auteurs allemands, surtout, s'intéressèrent à ce problème et étudièrent les rapports des groupes sanguins et du développement de l'hématozoaire d'inoculation. Les noms de WETHMAR, ENGERTH, GOTHFRIED et STUMPF, WENDLBERGER, restent attachés à cette étude. Pour la plupart de ces auteurs, la durée de l'incubation est presque doublée lorsque les sangs sont incompatibles. L'agglutination des globules rouges semble retarder la diffusion de l'infection. KRAUSS, de Vienne, aboutit dans sa thèse à des conclusions semblables. Pour lui, l'incompatibilité sanguine peut entraîner un allongement du temps d'incubation et même à un degré de plus, aboutir à un échec total de l'impaludation.

Cependant, nous ne manquerons pas de citer les résultats de WENDLBERGER qui, pendant trois ans, de 1927 à 1930, étudia ces rapports et constata que la période d'incubation est aussi longue avec les groupes compatibles qu'avec les groupes incompatibles. En France, ces travaux sur les groupes sanguins ne paraissent pas avoir longuement retenu l'attention.

D'ailleurs, il est malaisé de conclure.

En effet, des modifications des iso-agglutinines ont été trouvées dans diverses affections neurologiques justiciables de la malariathérapie. BARZAKH et FELDMAN étudient les propriétés agglutinantes du sang chez des malades atteints de paralysie générale.

En raison de variations frappantes, les cas observés ne se laissent pas définir de façon précise. Les auteurs citent dans cet article les observations de MOLDAVSKAIA et PAOLI qui ont observé la mutation d'un groupe sanguin à un autre, chez un paralytique général à la suite de l'inoculation du paludisme.

On voit donc quelles difficultés peuvent compliquer de pareilles investigations. Les variations du temps d'incubation en fonction des groupes sanguins ne sont nullement démontrées.

Nous-même, avons déterminé les groupes sanguins chez quelques-uns de nos malades, sans vouloir en faire une étude systématique. D'ailleurs, le nombre restreint de malades à impaluder ne nous a pas permis de faire un choix des groupes.

*
* *

Toutes les conditions indépendantes de l'inoculé, et susceptibles de retentir sur la période d'incubation, ont été successivement envisagées. Il faut encore faire mention de l'influence possible du climat et de la saison.

Pour JAMES, la période d'incubation est plus courte pendant les mois d'été et, au contraire, dépasse la moyenne en hiver. Mais il s'agit du paludisme transmis par anophèles.

HECHT-ELADA, sur 170 impaludés observe, après inoculation par voie intra-veineuse, des incubations de 4 et 5 jours en juin-juillet, avec une température moyenne de 18°; de 7 jours, en octobre-décembre, avec une température de 6° à 10°. Ces variations restent bien faibles. Dans le tableau suivant, nous avons classé les durées de l'incubation, chez nos malades, en fonction de la saison.

QUARTE				TIERCE	
	S.C.	I.V.			I.V.
		5 jours	7 jours		
Hiver	26 jours				
	28 —	5 —	8 —		
	12 —	6 —	27 —		
		6 —	84 —		
Printemps	17	17 —	22 —	3 jours	2 jours
		15 —	22 —	14 —	3 —
		22 —		13 —	6 —
Eté					
Automne		28 —			
		28 —			
		18 —			

Aucune conclusion suffisante ne peut en être tirée. D'ailleurs, nos malades ont surtout été impaludés par de la quarte qui, dans nos pays, évolue toute l'année et sur laquelle le rythme saisonnier n'a guère d'action. Notre souche de *plasmodium vivax* a évolué au printemps et au début de l'été, en présentant des incubations courtes, sauf une de 22 jours.

*
**

En regard de tous ces facteurs, prennent place ceux qui dépendent uniquement de l'inoculé. Tous les auteurs, notamment WAGNER JAUREGG, LEROY et MEDAKOVITCH, insistent particulièrement sur l'importance du facteur individuel. FRIBOURG-BLANC, observe, à plusieurs reprises, que deux malades inoculés en même temps, avec la même seringue, présentent une incubation dont la durée diffère de plusieurs jours. Dans un pareil cas, les conditions extrinsèques restant les mêmes, intervient un autre facteur : le terrain.

Les incubations prolongées que l'on rencontre si fréquemment au cours des réimpaludations posent le problème de l'immunité. Celle-ci retentit sur la phase de latence comme sur toute l'évolution du paludisme expérimental. Nous nous réservons de réaliser, dans un autre chapitre, une étude d'ensemble de l'immunité palustre. Mais il nous semble, dès maintenant, que ce facteur individuel prend une place aussi importante que tous les autres dans le déterminisme du temps d'incubation. Dans le paludisme d'inoculation, comme dans le paludisme anophélien, chaque individu crée son paludisme, selon son terrain, selon ses réactions individuelles.



Ces diverses considérations nous conduisent aux conclusions suivantes :

- 1° La période d'incubation est caractérisée cliniquement par une évolution latente, hématologiquement par un parasitisme souvent décelable à l'examen du sang périphérique et dont le développement conduit au déclenchement du premier accès.
- 2° La durée de l'incubation est variable et sous la dépendance de plusieurs facteurs.

La voie d'inoculation n'a pas une action absolue. La virulence de la souche ne peut être invoquée qu'au cas où une influence médicamenteuse l'a modifiée.

Le moment de la prise de sang chez le donneur, les groupes sanguins, la saison sont des facteurs, dont il est difficile de prouver l'action.

Trois influences nous paraissent à retenir, celle de la densité parasitaire du sang du donneur, celle de la race d'hématozoaire et surtout celle du terrain de l'inoculé.

Période d'invasion.

A la suite de la période d'incubation, la majorité des auteurs décrivent une phase subfébrile de durée variable, en générale courte. En raison d'une similitude avec le paludisme primaire, cette phase fébrile est considérée comme une période d'invasion et s'étend de la première manifestation fébrile du paludisme à l'accès franc caractérisé. En réalité, il ne s'agit là que d'une division toute schématique. La délimitation précise reste encore confuse. Certains auteurs, comme LEROY, y font

à peine allusion et étendent la période d'incubation jusqu'au premier accès franc. Les auteurs allemands désignent sous le nom de « Korteweg-Fieber » ou « Anfangsfieber », une élévation de température atteignant 39° et qui se maintient en plateau pendant 5 et 6 jours. KORTEWEG la signale chez des individus indemnes de tout paludisme. Il s'agirait pour FRIBOURG-BLANC d'oscillations thermiques d'abord irrégulières et peu élevées à 38° - 39° et durant de 2 à 4 jours.

PITOT, dans sa thèse, décrit cette fièvre d'invasion avec force détails. Elle peut, pour lui, se caractériser par :

- « a) accès successifs au nombre de 2 ou 3 au voisinage de $38^{\circ}5$;
- b) ascension progressive de 2 ou 3 marches, puis chute brusque à 37° ;
- c) petite ondulation accidentée de 2 ou 3 jours. »

La durée de cette fièvre d'invasion est ainsi très variable. WETHMAR RUDOLFF signale une période d'invasion de 3 à 4 jours dans 88 % des cas après injection intra-veineuse; de 2 à 3 jours, dans 40 % des cas, après inoculation sous-cutanée. Aucune définition précise ne peut donc être donnée de cette période, sa durée même est fonction de l'interprétation des auteurs et relève de la difficulté d'apprécier exactement le premier accès paludéen typique.

Certains auteurs, en effet, comptent comme premier accès l'élévation de température assez élevée avec contrôle hématologique positif. D'ailleurs, la plupart de ces auteurs ne trouvent pas dans leurs recherches le parasite pendant la période d'incubation et la fièvre d'invasion.

A notre avis, ce critère hématologique ne doit pas jouer pour reconnaître le premier accès franc. Ainsi que nous l'exposerons, dans un chapitre spécial, nous avons mis en évidence le parasite, dans la majorité de nos ob-

servations, au cours de l'apyrexie qui suit l'inoculation et bien avant l'apparition du premier accès. D'ailleurs, ce qui condamne complètement le test parasitaire ce sont les faits assez nombreux déjà où, après inoculation, l'évolution du parasite décelé dans le sang, ne s'est jamais accompagnée de la moindre réaction thermique, *a fortiori* d'accès typiques. Nous considérons donc comme période d'invasion, cette phase courte qui dure habituellement de 2 à 4 jours où l'on observe des accès, mais des accès incomplets, marqués soit par des frissons, soit par des sudations, soit, (et c'est l'éventualité, que nous avons le plus généralement observée), par des frissons suivis de sudation abondante. Cette période commence avec les premières manifestations de ce type et se termine au premier accès franc qui est pour nous celui où s'observent les trois stades classiques qui stigmatisent l'accès palustre : frissons, élévation thermique et sudation.

Mais nous n'avons pu observer cette période d'invasion qu'assez rarement chez nos malades. La plupart du temps, le premier accès franc apparaît sans prodromes immédiatement après l'apyrexie de la longue période d'incubation. Dans six cas seulement, nous avons rencontré des périodes d'invasion, trois fois de un jour et demi, trois fois de deux jours. Il s'est agit presque chaque fois d'une phase subfébrile à 37°5 et 38°, qui précédait immédiatement la grande ascension thermique du premier accès. Elle s'accompagnait de courbature, d'asthénie, de frissonnements, plus rarement de sudation. Une seule fois, chez la malade N° 25, nous avons pu suivre une courbe thermique imposant la notion de période d'invasion. Nous n'avons jamais vu cette forme spéciale qu'est « l'Angfangsfieber » observée chez les sujets indemnes de paludisme. Mais WAGNER JAUREGG ne décrit pas de belles courbes de fièvre d'invasion chez les malades impaludés auparavant. Devons-nous

conclure à un terrain spécial chez nos sujets, à un état possible d'immunité. Nous avons déjà soulevé cette hypothèse à propos de la période d'incubation.

En résumé, à défaut d'un critère parasitaire rigoureux, nous préférons baser une division clinique sur des manifestations cliniques afin de comparer entre eux des phénomènes réellement superposables. Il nous paraît, cependant, hors de conteste que les définitions que nous proposons ne sont pas à l'abri de toute critique. Entre l'inoculation et le premier accès franc, repères précis, il n'est pas toujours aisé de fixer la limite indiscutable qui sépare l'incubation de l'invasion.

Et nous devons convenir de la difficulté que nous éprouvons à classer simplement certains faits.

Ainsi, la malade de l'observation N° 9 est inoculée par intra-veineuse, le 13 mai 1932. Le premier accès se manifeste le 7 juin. Entre temps, la courbe est tout à fait capricieuse et la température vespérale s'élève facilement à 37°6, 37°7. Le 21 mai, c'est-à-dire 8 jours après l'inoculation, 22 jours avant le premier accès vraiment typique, on note chez la malade une petite ascension thermique à 37°8, accompagnée de frissons et de sudation. Même tableau le lendemain. La veille, avaient été trouvés les premiers hématozoaires. Comment interpréter ces faits ?

De même, le malade de l'observation N° 4, en pleine période d'apyrexie, présente 16 jours après une inoculation sous-cutanée de triple quarte et 12 jours avant le premier accès, un petit clocher isolé à 38°, suivi d'abondante transpiration. Contrôle hématologique positif. Faut-il chez lui fixer à ce moment le début d'une période d'invasion, qui offrirait cette singularité de rester silencieuse pendant 12 jours ?

Autre cas, observation N° 10 (inoculation intra-veineuse le 28 juin 1932 de triple quarte). Le 12 juillet,

fièvre à 38° avec cortège de frissons et de sudation. Malgré son peu d'intensité, nous considérons cette élévation thermique comme le premier accès du fait de la périodicité des clochers ultérieurs.

Au reste, il ne faut, peut-être, pas demander au paludisme d'inoculation plus qu'il ne peut donner. Nous savons combien, dans d'autres maladies, il est difficile de déterminer exactement la limite de la période d'invasion, par exemple au cours de la scarlatine, de la variole, de la pneumonie. Or, il ne faut pas oublier qu'une des caractéristiques particulières de la malaria artificielle est l'irrégularité de sa courbe thermique, qui échappe trop souvent à tout essai de classification, quelle que soit la pureté de la souche utilisée. Il n'y a donc pas lieu de s'étonner que l'on éprouve quelque peine à déterminer sur un tel graphique des limitations théoriques parfaites.

Nous avons longuement insisté sur les deux premières périodes évolutives d'incubation et d'invasion. Elles représentent, en effet, l'aspect nouveau conféré à l'infection palustre par la transmission directe d'homme à homme.

Le paludisme expérimental représente, en somme, dans son évolution un schéma assez lointain du paludisme naturel.

La période d'incubation que l'on peut observer à loisir reste à peu près méconnue dans l'infection spontanée. La période d'invasion rappelle sans doute le paludisme primaire, mais nous avons vu à quelles irrégularités, elle pouvait être soumise. Seule l'« Anfangs-fieber », que nous n'avons jamais observée, aurait une analogie plus marquée. Enfin, l'intervalle de repos entre la phase d'invasion et la rechute avec accès caractérisés manque totalement dans le paludisme d'inocu-

lation. La période d'accès se déclenche immédiatement après les premières manifestations fébriles.

Ainsi, la transmission directe simplifie, schématise en quelque sorte l'évolution du paludisme.

Les analogies avec la malaria naturelle ne deviennent réellement frappantes que pendant la période d'accès.

Période d'accès.

Il convient d'étudier le caractère des accès, leur succession dans le temps, les facteurs qui conditionnent le polymorphisme de la courbe fébrile.

Il n'existe guère, cliniquement, de différence entre un accès typique de paludisme d'inoculation et celui d'un paludisme naturel. L'accès reste stigmatisé par les trois stades classiques de frissons, de chaleur et de sudations. Dans nos observations, la durée de ces trois stades était, en moyenne, de 1 à 3 heures pour le frisson, de 2 à 4 heures pour le stade chaleur, de 2 à 3 heures pour les sudations. Quelquefois la durée de l'accès est très prolongée, de 10 à 24 heures. La température peut rester continue pendant 2 jours sans rémission.

L'heure d'apparition des accès est très variable. Chez le malade N° 21, tous les accès sont apparus pendant la nuit. Ce cas objective bien la nécessité absolue de suivre la température nocturne des impaludés.

En l'absence de tout traitement, les accès sont le plus souvent très intenses. Il est habituel d'observer des températures dépassant 40°. Les hyperthermies à 41° et même au-dessus, commandent la prudence et une surveillance plus attentive des malades.

En général, l'intensité des accès n'est soumise à aucun rythme précis. Ce que nous avons le plus souvent re-

marqué dans leur succession, ce sont des températures maxima de plus en plus élevées. D'autres fois, la courbe thermique réalise un type inverse. Les graphiques que nous avons reproduits, montrent de pareilles images.

Quelques troubles fonctionnels accompagnent souvent l'accès fébrile. Dès son début, l'anorexie est complète. Des nausées ou des vomissements peuvent survenir. L'oligurie est presque constante.

En somme, c'est là l'image fidèle de l'accès de paludisme anophélien.

L'étude de la succession des accès dans le temps, de l'aspect de la courbe de température présente un plus grand intérêt. La notion de rythme se retrouve au même titre que dans la malaria naturelle.

La tierce ou la quarte peuvent être observées. Mais ce qui caractérise le paludisme d'inoculation, c'est l'irrégularité fréquente de la courbe fébrile, sa complexité, la succession des rythmes tierce et double tierce, quarte, double quarte et triple quarte.

Les auteurs qui emploient le *plasmodium vivax* comme agent d'inoculation, n'observent que rarement la tierce pure. LEROY et MEDAKOVITCH ne signalent une belle courbe de tierce qu'une fois sur sept. STUMPFE, sur 744 impaludés n'en trouve que dans 7 % des cas.

Avec le *plasmodium malariae*, KIRSCHBAUM rencontre dans 30 % des cas, soit un rythme de double quarte, soit de triple quarte. YORKE et MACFIE avec un même souche de *plasmodium malariae*, observent soit une courbe de quarte, soit une fièvre quotidienne, soit une évolution irrégulière.

Nos observations nous apportent, de même, les types les plus variés de courbes fébriles.

Sur 24 impaludations par *plasmodium malariae*, nous n'avons rencontré que 5 courbes de quarte pure, soit 20 % des cas. Sur 7 inoculations de tierce bénigne, nous

ne pouvons produire une seule courbe de tierce régulière.

Nous avons donc observé avec une prédominance marquée les formes irrégulières, complexes. Ceci ne doit pas, d'ailleurs, nous étonner, puisque les souches originelles ont été deux triples quarte et une double tierce. Ce qui peut paraître plus curieux, c'est de voir dans nos impaludations avec de pareilles souches, cinq cas de quarte pure.

Le plus habituellement, l'évolution fébrile s'est produite en trois phases. Une période de quarte pure, une de double quarte, puis plus tardivement un rythme d'accès quotidien ou même de fièvre rémittente.

L'exemple le plus net est l'observation N° 8 : après une inoculation de 7 jours, période de 23 jours de quarte simple, jusqu'au 8^e accès, puis 6 jours de double quarte, suivis à partir du 11^e accès, de 9 jours de fièvre quotidienne.

En somme, tout se passe comme si chaque lignée de parasites de la souche de triple quarte présentait une incubation différente.

De plus, la période intercalaire qui séparent deux accès francs présente souvent des anomalies qui contribuent encore à augmenter l'irrégularité de la courbe. Cinq de nos cas de quarte, un cas de tierce bénigne ont présenté vers la fin de l'évolution une courbe de fièvre, soit rémittente, soit continue : un plateau à 39°5 et 40° a persisté pendant plusieurs jours, entraînant chez les malades une asthénie importante.

Enfin, le passage d'une forme quotidienne à une forme régulière après quininisation légère a été signalé par divers auteurs. Nous n'avons jamais cherché à obtenir ce résultat. Une seule fois, par erreur, notre malade N° 15 a reçu 0 gr. 50 de quinine per os, après le premier accès :

à la suite d'une phase sub-fébrile, il présenta, cependant, une courbe des plus irrégulières.

Quels facteurs peuvent motiver cette évolution un peu spéciale du paludisme expérimental ?

Successivement, les rôles de la souche,
de la voie d'inoculation,
des groupes sanguins,
du terrain de l'inoculé
furent invoqués.

La souche paraît avoir une influence appréciable. KORTEWEG, comparant ses cas d'impaludation obtenus avec une souche d'Amsterdam à ceux de JAMES réalisés à l'aide d'une souche provenant de Madagascar, attribue à la différence des souches, les aspects variables des courbes fébriles qu'ils observent.

De même, JOURNE signale que la souche utilisée au Val de Grâce donne une série d'accès beaucoup mieux rythmés que la souche utilisée à la Salpêtrière.

Nous ne pouvons comparer, à ce sujet, nos trois séries de malades; les souches utilisées suffisent déjà à conditionner des courbes fébriles irrégulières.

Nous avons, cependant, pu mettre en évidence une concordance entre les accès du donneur et ceux de l'inoculé. Ceci nous a été possible lorsqu'une incubation assez courte permettait la juxtaposition des courbes fébriles du donneur et de l'inoculé : de plus, nous venons de le signaler, les premiers accès étaient habituellement espacés de façon régulière. Le tableau suivant résume ces constatations :

DONNEUR	INOCULÉ
N° 6	N° 7
25 — 3 Concordance	1 ^{er} accès
28 — 3 Concordance	2 ^e accès
31 — 3 Concordance	3 ^e accès

DONNEUR		INOCULÉ
N° 15		N° 17
19 — 6	Concordance, 13 ^e accès.	1 ^{er} accès
21 — 6	Concordance, 15 ^e accès.	2 ^e accès
22 — 6	Concordance, 16 ^e accès.	3 ^e accès
N° 17		N° 18
24 — 6	Concordance, 4 ^e accès.	1 ^{er} accès
26 — 6	Concordance, 5 ^e accès.	2 ^e accès
28 — 6	Concordance, 6 ^e accès.	3 ^e accès
30 — 6	Concordance, 7 ^e accès.	4 ^e accès
N° 26		N° 28
8 — 2	Concordance, 10 ^e accès.	1 ^{er} accès
10 — 2	Concordance, 11 ^e accès.	2 ^e accès
13 — 2	Concordance, 12 ^e accès.	3 ^e accès
16 — 2	Concordance, 13 ^e accès.	4 ^e accès

Ainsi, nous pouvons noter un synchronisme entre les accès de l'inoculé et ceux du donneur.

Ces faits prouvent que le cycle schizogonique se poursuit chez l'inoculé, au même rythme que chez le donneur, après une certaine phase d'adaptation et de développement qui correspond à la période d'incubation. Ceci semble vrai, du moins, pour les premiers accès, bien rythmés, réguliers.

De ce fait, on ne saurait négliger le rôle de la souche, qui semble conditionner le rythme de la courbe fébrile.

Cependant WAGNER JAUREGG a pu observer une relation entre la voie d'inoculation et l'aspect de la courbe fébrile. Pour lui, l'injection intra-veineuse donne le plus grand pourcentage de fièvres irrégulières, quotidiennes; les inoculations sous-cutanées entraîneraient plus particulièrement des courbes régulières.

Dans nos observations, aucun fait semblable n'a attiré notre attention et nos malades impaludés par voie sous-cutanée comme par voie endoveineuse furent atteints, aussi bien, de fièvre irrégulière.

Pour certains auteurs, les relations des groupes sanguins entre le donneur et l'inoculé influenceraient l'évolution fébrile.

Il semblerait ainsi (WENDBERGER, WETHMAR), qu'au cas d'incompatibilité des sangs, l'agglutination des globules rouges met un frein à la diffusion et à la multiplication des parasites. WETHMAR signale dans le cas de compatibilité sanguine, 46 % de forme quotidienne et 27 % de tierces pures; dans le cas d'agglutination, 8 % de types quotidiens contre 20 % de tierces pures. Ainsi, nous retrouvons ici certains facteurs qui agissent sur le temps d'incubation. Pour cette raison, on a voulu établir un rapport entre la durée de la période d'incubation et le type de la courbe fébrile. KRAUSS, dans sa thèse inaugurale, est conduit à penser que la fréquence des périodes fébriles régulières est inversement proportionnelle à la durée de l'incubation. On aurait donc à choisir entre une période d'incubation prolongée avec une période fébrile régulière et une incubation courte avec une période d'accès irrégulière.

Nous avons essayé, sans y parvenir, de vérifier cette assertion dans nos observations.

Les temps d'incubation de nos formes régulières de quartette pure furent de : trois jours, cinq jours, six, vingt et vingt-quatre jours, soit deux longues incubations pour trois très courtes. Par ailleurs, toutes les autres formes irrégulières ou quotidiennes correspondent à des incubations aussi variables.

*
**

Ainsi de ces différents éléments, l'influence de la souche nous paraît surtout mériter d'être retenue. Mais, de

plus, la transmission directe, qui supprime le passage du parasite par l'anophèle conditionne pour une part importante l'évolution irrégulière du Paludisme expérimental.

Comme le pensent DOER et KIRSCHNER, avec la piquée d'anophèle tous les sporozoïtes arrivent au même degré de l'évolution et passent directement dans la circulation pour infecter en même temps des erythrocytes et devenir des schizontes. Par contre, l'inoculation transporte des parasites à un stade variable d'évolution. Un certain nombre sont détruits, ainsi que les globules rouges du donneur et d'autres passent plus ou moins rapidement dans la circulation. Ce polymorphisme du stade d'évolution des parasites crée ainsi des « Interférences de la schizogonie pyrogène ».



Nous venons de décrire le polymorphisme habituel de la courbe fébrile dû à l'irrégularité des accès.

Une autre éventualité beaucoup plus rare est la guérison apparente du paludisme, bientôt suivie d'une reprise des accès. Il s'agit, en somme, d'une pause plus ou moins longue dans l'évolution fébrile.

Après un nombre variable d'accès, l'apyrexie devient complète, soit brusquement soit progressivement, en quelques jours. Le dernier accès est moins intense et les contrôles parasitaires montrent la raréfaction progressive des hématozoaires.

Néanmoins, un parasitisme latent persiste. WAGNER JAUREGG a déjà signalé ces cas où le malade demeure un « porteur sans fièvre et un donneur de fièvre », puisque la transmission de l'infection reste possible.

Très souvent cette évolution insidieuse de l'hématozoaire fait sa preuve clinique par la récurrence.

Certains de nos malades ont connu semblable évolution :

Le malade N° 21, à la suite du 11^e accès, reste en apyrexie pendant un mois. Sorti de l'hôpital, il présente une rechute, et est traité par la quinine.

Chez un second malade (obs. N° 14), après une série d'oscillations thermiques décroissantes, nous notons une apyrexie de 13 jours. Puis, une nouvelle série d'accès reprend et la fièvre s'éteint à nouveau progressivement. La température demeure normale pendant plusieurs semaines, malgré un parasitisme latent. Un traitement anti-malarique ne permet pas d'observer l'évolution spontanée ultérieure.

Ce phénomène d'extinction spontanée doit, en pratique, nous inciter à multiplier pendant quelques jours les prises de températures, spécialement la nuit, pour ne pas méconnaître un accès bref; tels sont les conseils, que donne MOLLARET. Le contrôle hématologique et la mesure de la densité parasitaire nous semblent particulièrement utiles en pareil cas.

Mais, surtout, le parasitisme latent peut être mis en évidence par le déclenchement d'un nouvel accès. Divers procédés de réactivation sont employés. L'injection d'adrénaline, un des plus utilisés, donne parfois d'excellents résultats. L'accès peut apparaître assez rapidement, bien que, dans certains cas, l'adrénaline ne fasse sentir son action que 48 heures après.

Tous les procédés, aptes à déterminer un choc, ont été successivement conseillés : toxine (tuberculine) injectée en intraveineuse ; suspensions bactériennes (vaccin T.A.B. - Dmelcos) utilisées par voie endo-veineuse ; agents chimiques (nucléinate de soude, chlorure de calcium, novarsénobenzol).

Nous avons rapporté (observation N° 9) un cas typique, où deux injections de 0 gr. 30 de 914 ont réveillé un parasitisme latent.

Récemment, MOLLARET obtient d'heureux résultats de l'hétéro ou de l'auto-hémothérapie.

En réalité, tous les procédés sont bons, mais le résultat ne dépend pas seulement de leur valeur respective, l'infection latente doit encore être suffisante. Après plusieurs essais de réactivation, un échec persistant conduit à envisager l'extinction définitive de l'infection. Cette éventualité est plus rare.

*
* *

Les similitudes du paludisme d'inoculation et du paludisme naturel sont particulièrement frappantes pendant cette période fébrile : telles sont l'allure de l'accès, les manifestations fonctionnelles qui l'accompagnent, l'éventualité de la guérison apparente et de l'évolution d'un parasitisme latent, la récurrence.

Et si l'on retrouve encore dans le paludisme expérimental, la notion de rythme, qui stigmatise l'infection palustre, l'évolution fébrile présente, cependant, des aspects bien particuliers.

Les faux-pas du rythme, la succession de courbe fébrile régulière, puis irrégulière, l'apparition fréquente de fièvre rémittente, constituent un ensemble de manifestations qui individualise la malaria d'inoculation. Ces caractères mis à part, la symptomatologie du paludisme expérimental est souvent identique à celle du paludisme anophélien.

La souche et l'évolution parasitaire sont les facteurs qui conditionnent l'accès clinique, son rythme. Nos constatations de concordance entre l'accès du donneur et celui de l'inoculé le montrent bien.

Les autres caractères évolutifs, l'intensité des accès, croissante ou décroissante, les cas de guérison apparente marquent la réaction du terrain.

En somme, dans le paludisme d'inoculation comme dans le paludisme naturel, les particularités de l'évolution fébrile traduisent cliniquement le conflit du germe et du terrain.

TROISIÈME CHAPITRE

ÉVOLUTION PARASITAIRE

L'étude clinique d'une affection parasitaire ne présente une réelle valeur que si un contrôle hématologique rigoureux et régulièrement suivi permet d'établir un parallèle entre les manifestations cliniques et l'évolution du parasite.

Nous insistons sur la nécessité au cours d'une pareille étude de pratiquer des examens en série et en goutte épaisse. Il nous semble que cette méthode présente un très grand intérêt. Une certaine habitude permet à coup sûr un diagnostic précis, lorsque les hématozoaires sont très rares dans le sang périphérique. C'est grâce à la précision de cette technique que nous avons pu observer certains faits qui n'ont pas retenu l'attention des auteurs.

Nous nous sommes attachés à préciser les points suivants :

La date d'apparition des hématozoaires dans la circulation périphérique;

L'étude détaillée du cycle schizogonique et les rapports entre le nombre des parasites et l'évolution clinique de la malaria;

Le devenir des éléments sexués.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la date d'apparition des hématozoaires. FRIBOURG-BLANC ne rencontre jamais le parasite pendant la période d'incubation, pendant l'invasion et les premiers accès. Sur frottements, il observe les schizontes vers le 4^e ou 5^e accès. Une fois même, le parasite n'est apparu qu'au 8^e accès. YORK et MACFIE constatent, de même, que la fièvre précède l'hématozoaire dans 75 % des cas. Ils établissent ainsi une différence entre l'incubation thermique et l'incubation parasitaire.

Pour d'autres auteurs, l'apparition du parasite est contemporaine du premier accès. Pour certains, d'ailleurs, il s'agit d'une véritable question de définition puisqu'ils se refusent à parler d'accès palustre, si le contrôle parasitaire ne se montre pas positif. C'est dans ces conditions, que PITOT, observant régulièrement le sang de 30 impaludés a trouvé l'hématozoaire au premier accès. Cet auteur n'a jamais d'examen positif pendant la période d'incubation et la fièvre d'invasion. CIUCA, BALLIF et VIERU voient les schizontes et les gamètes au début de la période fébrile.

De même, WAGNER JAUREGG, GERSTMANN font pareille constatation. LEISERMANN observe le parasite la veille et le jour de l'accès.

Cependant LEROY et MÉDAKOVITCH rencontrent l'hématozoaire avant le premier accès, dans le cas d'inoculation intra-veineuse et après examen soigneux sur goutte épaisse.

Nous-mêmes avons observé, chez 15 de nos malades, le parasite pendant la période d'incubation.

Chez deux autres sujets, quelques recherches seulement furent faites pendant cette période, les résultats furent négatifs. Chez tous les autres, l'examen de sang ne fut pratiqué que pendant la période fébrile.

Nous ne pouvons donc retenir que 17 malades chez qui nous avons recherché le parasite pendant la phase

d'incubation : nous consignons nos résultats positifs dans le tableau suivant :

Observation	Après l'inoculation	Avant le 1 ^{er} accès
N° 4	A partir du 17 ^e jour	11 jours
N° 6	— 1 ^{er} —	5 jours
N° 7	— 4 ^e —	2 jours
N° 8	— 5 ^e —	3 jours
N° 9	— 8 ^e —	17 jours
N° 10	— 13 ^e —	2 jours
N° 13	— 3 ^e —	28 jours
N° 14	— 12 ^e —	5 jours
N° 15 (1)	— 3 ^e —	la fièvre ne s'est pas déclarée
N° 16	— 3 ^e —	
N° 17 (2)	— 4 ^e —	22 jours
N° 23	— 22 ^e —	6 jours
N° 25	— 6 ^e —	3 jours
N° 29	— 11 ^e —	11 jours
N° 30	— 10 ^e —	7 jours

Comme exemples suggestifs, nous voudrions souligner deux faits : celui de l'observation N° 4 et celui de l'observation N° 13.

Chez le premier impaludé, les recherches furent positives pendant la période d'incubation du 16^e au 26^e jour après l'inoculation. L'accès typique apparut au 28^e jour. Les examens furent quotidiens.

Chez le deuxième malade, nos recherches furent positives du 3^e au 30^e jour après l'inoculation, le 29^e jour et le 30^e, correspondant à une fièvre d'invasion.

(1) et (2) Chez le malade n° 15, l'hématozoaire a été trouvé dans le sang au 3^e jour, puis a disparu. La fièvre ne s'est jamais déclenchée. Une réimpaludation fut nécessaire.

Chez le malade n° 17, l'examen ne fut positif qu'au 4^e jour, une longue incubation imposa une réinoculation.

Il est intéressant de noter cette présence de l'hématozoaire dans 2 cas où la densité parasitaire est particulièrement faible.

Chez tous deux, le nombre d'hématozoaires par champ de goutte épaisse était très élevé, dès l'incubation, et l'on se demande si l'on peut réellement faire jouer ici, dans le déterminisme des accès, la théorie du seuil pyrétogène de RONALD ROSS.

Enfin un point nous paraît curieux : la constatation de l'hématozoaire le lendemain et le surlendemain de la transfusion chez le malade de l'observation N° 6. Comme l'inoculation avait eu lieu au moment où ce sujet, atteint d'une angine rouge présentait une température à 38°5, nous nous sommes demandé s'il n'y avait pas un rapport entre les deux phénomènes et si l'évolution ultérieure de la malaria n'en pouvait être modifiée? Par la suite nous avons pratiqué quelques impaludations chez certains malades au cours d'un choc provoqué par injection intra-veineuse de vaccin T.A.B. dilué, sans obtenir d'ailleurs les résultats que nous espérions.

En somme, il résulte de nos recherches que dans 88 % des cas, le parasite se rencontre dans le sang périphérique pendant la période d'incubation.

De ce fait, les rapports de l'incubation parasitaire et de l'incubation thermique signalés par les auteurs ne sauraient être retenus.

La précession de la fièvre sur l'apparition de l'hématozoaire dans le sang est pour nous une éventualité rare.

Il est très regrettable qu'IMBERT reprenne, pour expliquer l'absence de parasites dans le sang pendant cette période d'incubation, l'hypothèse, non vérifiée, d'une forme filtrante du parasite, puisque de simples différences de technique (moment du prélèvement, examen sur frottis, ou sur goutte épaisse, multiplicité des recherches) suffisent sans doute à expliquer de telles divergences. Et c'est peut-être parce que nous avons procédé à des examens bi ou même tri-quotidiens en

goutte épaisse que nous avons obtenu une proportion inusitée de constatations positives.

Ces considérations sur le moment d'apparition du parasite dans le sang ne manquent pas d'intérêt. Le fait de constater la présence de l'hématozoaire pendant la période d'incubation a une portée pratique indiscutable, puisqu'il permet de se rendre compte si le paludisme évolue. Au cours de très longues incubations, un faible taux parasitaire impose des examens multiples et attentifs. Dans le cas d'absence du parasite sur une goutte épaisse, un seul examen dans les vingt-quatre heures ne suffit pas pour conclure. Il n'en est pas de même au cours de la période fébrile où les parasites sont décelés très facilement. Ici l'intérêt de cette recherche est double : elle permet, en effet, de suivre l'évolution propre de l'hématozoaire d'inoculation. Mais aussi du point de vue pratique, l'appréciation du taux des parasites mesure assez exactement l'importance de l'infection provoquée.

*
* *

Un certain nombre de constatations cliniques permettent déjà d'entrevoir les caractères du cycle évolutif du parasite. Le temps qui sépare deux accès consécutifs et qui correspond à l'évolution du cycle schizogonique n'est pas toujours régulier. Sur une courbe fébrile de quarte simple, nous trouvons ainsi entre les accès des intervalles de 74, 77, 69, 78 heures. Dans un cas de double quarte, il est facile de comparer les temps qui séparent les accès afférents aux divers cycles schizogoniques. Nous avons ainsi observé des courbes où les accès du premier cycle étaient séparés par 72, 71, 71, 72 heures, ceux du second par 78, 72, 72, 72 heures. Ainsi, il n'existe qu'une régularité relative dans l'ho-

raire du cycle parasitaire. Comme nous l'avons déjà signalé, les courbes régulières sont la minorité, mais l'on peut caractériser toujours à un moment de l'évolution, cette notion de rythme qui marque la présence du parasite. Ce caractère immuable de cycle régulier se retrouve lorsque l'on superpose les accidents cliniques et les figures du cycle parasitaire. Dans l'observation N° 6, nous avons pu suivre une évolution typique du parasite pendant un accès :

- à 8 heures, tempér. 38°5 : 10 parasites par champ, toutes les formes, mais surtout rosaces;
- à 14 heures, tempér. 41° : 10 parasites par champ, formes jeunes, schizontes, rosaces;
- à 15 heures, tempér. 40° : toutes les formes, mais particulièrement des rosaces;
- à 16 heures, tempér. 38° : nombreuses formes annulaires et en bandelette, rosaces très rares, gamètes.

Ainsi se trouve réalisée, en un schéma classique, l'évolution de l'« accès parasitaire », correspondant à l'accident fébrile. Les courbes que nous avons reproduites objectivent dans tous les cas cette évolution :

Prédominance marquée des rosaces avant l'accès, puis prédominance des formes jeunes, annulaires, pendant les heures qui suivent l'accès; *évolution absolument identique* à celle que l'on observe dans le paludisme naturel. Sans doute, selon la prédominance des formes, est-il possible de caractériser ce schéma de « l'accès parasitaire », mais globalement, l'examen du sang permet de trouver des plasmodes à tous les différents stades évolutifs. Les formes jeunes, les formes adultes, les formes mûres voisinent. Cet aspect a été constaté par tous les auteurs sur les souches de *plasmodium vivax* et *malariae*.

Ce qui caractérise le paysage hématologique du paludisme expérimental, c'est l'existence d'un pléiomorphisme tout particulier.

Dans nos observations nous avons vérifié cette richesse du cycle schizogonique. Cette intrication ne devait d'ailleurs pas nous surprendre, puisque nous avions utilisé des souches à l'origine triple quarte et double tierce, donc avant l'inoculation, déjà complexes.

Dans ces cas plusieurs cycles évolutifs chevauchent et déclenchent des accès pour leur propre compte. Une telle courbe fébrile ne peut être régulière. Mais, même si la souche originelle n'est ni une triple quarte ni une double tierce, ce pléiomorphisme se retrouve encore. La complexité des formes du parasite finit alors par réaliser des « interférences de la schizogonie pyrogène ».

Quelle en peut être la raison ?

L'évolution parasitaire du paludisme expérimental ne peut être en tous points rapprochée de celle du paludisme anophélien.

Le moustique ne transmet qu'une forme, le sporozoïte. Du transfuseur au transfusé, la seringue d'inoculation apporte une pléiade de figures parasitaires, qui vont poursuivre leur maturation chez l'inoculé. Ce fait a été bien mis en évidence par CIUCA, BALLIF et VIERU. Après transfusion sanguine de 200 cm³, avec une densité parasitaire de 15 à 18 formes de plasmodium malariae par goutte épaisse, le premier accès d'une courbe fébrile irrégulière survient au bout de 24 heures : le nombre des rosaces éclatées, des mérozoïtes libres, la prédominance des formes pigmentées démontrent que le parasite a poursuivi son développement dans le nouvel organisme.

Les formes du parasite inoculées à différents âges entraînent ainsi ce pléiomorphisme spécial constaté à l'examen du sang.

*
**

Nous venons d'envisager l'évolution parasitaire au cours de la période d'incubation et pendant l'évolution fébrile. Il en résulte que le développement de l'hématozoaire se superpose aux manifestations cliniques. Au pléiomorphisme sanguin correspond une fréquence particulière de l'irrégularité de la courbe fébrile.

Mais, de plus, en considérant dans son ensemble l'évolution clinique du paludisme d'inoculation, un rapport existe entre l'importance de l'infestation parasitaire et l'intensité des manifestations fonctionnelles. Pendant une longue période fébrile, en effet, aucune action médicamenteuse n'entrave la multiplication de l'hématozoaire. Le taux du parasite dans le sang tend normalement à s'accroître, depuis le jour de l'inoculation jusqu'au moment de l'interruption thérapeutique.

Rappelons que la période d'incubation peut être ainsi considérée comme la phase de latence pendant laquelle le sang s'enrichit en parasites. Lorsque la densité parasitaire atteint une valeur suffisante pour déclancher les réactions thermiques, le premier accès se produit. S'applique ici la notion bien définie par RONALD ROSS du « seuil pyrétogène ». Dans la tierce bénigne naturelle, RONALD ROSS et THOMPSON ont indiqué les chiffres de 50 à 1.500 parasites par mmc., fréquemment de 200 à 300 avant l'apparition de la fièvre. KORTEWEG a cherché à vérifier ces données dans la tierce d'inoculation. Il observe l'apparition des premières manifestations fébriles lorsque les parasites atteignent le taux de 1 à 20 par mmc. De même, pour

EARLIER et ROSS un nombre plus élevé de 50 par mmc. serait nécessaire.

En réalité, l'étude de la densité parasitaire, au cours du paludisme d'inoculation, a suscité diverses recherches et a permis de montrer que le seuil n'est pas immuable, varie avec les sujets et dépend d'un certain nombre de facteurs, difficiles à préciser.

G. DE M. RUDOLPH et C. RAMSAY font, en 1927, une étude minutieuse de cette question. Ils réalisent la numération des parasites sur étalement et précisent quelques détails de cette méthode. Ces auteurs observent ainsi une diminution du nombre des parasites, avant et pendant l'accès, une augmentation après. Ils constatent que la température s'élève notablement plus, lorsque le nombre des parasites augmente.

GUIJA MORALES insiste sur l'intérêt pratique de semblables recherches. Cet auteur établit le rapport du nombre de leucocytes et de parasites dans une goutte épaisse de volume toujours égal. D'après le nombre de leucocytes, il apprécie le taux d'hématozoaires par millimètres cubes, sous le nom de « charge parasitaire ». Il conclut que la « charge parasitaire » qui déclenche l'activité fébrile des différents accès est variable chez chaque sujet. Il existerait une densité parasitaire individuellement spécifique. Les chiffres sont, en moyenne, de 1.000 à 3.000 parasites par mm³, au cours des accès et la « charge parasitaire » augmente selon une progression uniforme et lente, au fur et à mesure de l'évolution.

« Nous devons suivre, dit-il, les « charges parasitaires » rigoureusement à chaque accès pour, en cas de raréfaction, ajourner l'immunité ou, au contraire, précipiter un traitement opportun ». L'auteur conseille particulièrement d'interrompre un paludisme expérimen-

tal, lorsque les charges parasitaires subissent des oscillations brusques, incessantes, irrégulières.

Ces considérations nous paraissent intéressantes. Nous retrouvons, en effet, dans nos observations, cette multiplication lente et progressive des hématozoaires, qui atteignent, habituellement, un taux de 20 à 30, et une fois même de 60 parasites par champ de goutte épaisse. Un certain parallélisme semble exister entre le degré de fièvre et le nombre d'hématozoaires. Nous observons, la plupart du temps, l'évolution de la courbe fébrile vers un rythme quotidien au moment du maximum de densité parasitaire. C'est à un degré de plus, ce que nous avons noté aussi dans les cas avec fièvre continue au voisinage de 40°.

Nous n'avons pas constaté, d'autre part, entre les taux de parasites avant, pendant, après l'accès de différences notables.

Dans un cas (observation N° 28), avant l'accès, le nombre des hématozoaires était de 105 pour 100 champs de goutte épaisse; au stade du frisson de 93 pour 100 champs; enfin à 40° de 95 pour 100 champs.

On a pu préconiser dans le paludisme anophélien de prélever le sang pendant l'accès pour être beaucoup plus sûr de trouver le parasite. Nous avons vérifié au cours du paludisme expérimental la possibilité de déceler l'hématozoaire sur goutte épaisse, dans une période intercalaire complètement apyrétique.

En somme ces différentes recherches et les nôtres sont toutes concordantes. Elles prouvent, de plus, l'intérêt de cet examen hématologique. Le contrôle parasitaire permet de mesurer le degré de l'infection; il représente donc un facteur d'évaluation du pronostic et guide au besoin la décision d'une interruption théra-

leutique. Les auteurs, tels que GUIJA MORALES précisent minutieusement la densité parasitaire. Une exactitude aussi absolue n'est certes pas indispensable. Il nous semble, qu'au point de vue pratique, on peut se contenter d'une mesure aussi approximative que celle du nombre de parasites dans un champ de goutte épaisse.

Après avoir précisé l'évolution parasitaire pendant les différentes périodes du paludisme expérimental, nous pouvons aborder la discussion de certaines anomalies de l'évolution et notamment celle d'un cas qui nous a paru surprenant. Il s'agit de l'évolution d'un cycle schizogonique typique en pleine apyrexie. Chez le malade Sint. (observation N° 8) le 9 mai, selon le rythme de simple quarte, devait survenir un accès : or le jour-là apyrexie indiscutable, que nous avons nous-même contrôlée. Aucune sudation, aucun frisson n'ont été constatés. Cependant l'examen hématologique révèle qu'un cycle schizogonique complet s'est réalisé et que l'accès aurait dû apparaître entre 9 heures et 20 heures.

Quelle interprétation mérite un pareil fait ?

L'évolution apyrétique du paludisme d'inoculation, malgré un parasitisme notable, n'est pas un fait nouveau. Claude TARGOWLA et CÉNAC, MARCHOUX et MACÉ ont déjà signalé que l'on peut caractériser les schizontes dans le sang en abondance suffisante, sans observer cependant d'accès franc. Et il est intéressant, à ce propos, de rappeler une observation de LAMBERT :

Un PG de SAINT-ANNE est inoculé par plasmodium vivax, le 31 mai 1928, par voie sous-cutanée. Le 14 juin,

présence de très nombreux hématozoaires, mais pas de fièvre. Il est à noter qu'un deuxième malade, inoculé le même jour avec le même donneur présente, 16 jours plus tard, le premier accès d'une série de tierce typiques. L'absence de fièvre ne peut donc pas être imputable à l'hématozoaire. L'auteur soulève l'hypothèse d'une apyrexie par paralysie des centres thermiques, due au processus de méningo-encéphalite syphilitique. Mais le malade réagit très bien au choc peptoné, à l'injection de lait, à celle de Dmelcos : l'aptitude aux réactions thermiques reste donc normale (1).

Il n'est rien de surprenant à constater que l'hématozoaire transmis à la seringue puisse parfois boucler son cycle évolutif sans déterminer de manifestations évidentes chez le sujet infesté. De tels faits se rencontrent en matière de paludisme anophélien de façon banale. Le parasite, en somme, à une différence d'agent vecteur près, se comporte identiquement dans les deux cas. Mais en réalité, ce que nous avons observé, est de signification toute différente. Il s'agit d'un véritable faux-pas dans le rythme des accès. Cependant le précédent et le suivant atteignent une température au voisinage de 40°, avec de nombreux parasites dans le sang.

Le jour même de cet incident le nombre des hématozoaires était de 5 à 6 formes par champ de goutte épaisse.

Enfin, aucune influence thérapeutique ne peut être invoquée.

De toutes ces considérations relatives à notre malade, des publications que nous avons citées, pouvons-nous

(1) Il est regrettable que LAMBERT, dans sa relation, ne produise pas une étude hématologique plus approfondie, ne précise pas l'évolution du parasite.

tirer une conclusion pour expliquer ce fait d'observation?

L'hypothèse de paralysie des centres thermiques est d'emblée à rejeter: il faudrait admettre une action transitoire, puisque les deux accès précédent et suivant ont présenté une intensité normale.

Une première interprétation peut être soulevée: la diminution passagère du nombre des hématozoaires. La densité parasitaire paraît, en effet, moindre ce jour-là que les jours précédents. Mais elle est égale à celle de l'accès suivant. Il nous paraît donc difficile d'y voir l'explication du phénomène.

Il nous paraît plus probable que s'est produit sous la forme d'un équivalent, une manifestation de déséquilibre vago-sympathique bien qu'il ne semble pas qu'une poussée d'urticaire ait pu nous échapper. Cependant à l'occasion de cet incident sont apparues des perturbations de la tension artérielle.

Nous avons observé, en effet, dans l'après-midi du 9 mai, en établissant, au Pachon, la courbe des oscillations artérielles, que la tension maxima était plus élevée, la tension minima abaissée, l'indice augmenté par rapport aux chiffres trouvés la veille. Le 10 mai, le phénomène exactement inverse était noté, abaissement de la maxima, élévation de la minima, diminution de l'indice. Et ce schéma reproduit, en somme, celui que JEANSELME et DALIMIER, BENHAMOU ont décrit au cours des équivalents du paludisme anophélien.

En l'absence d'autres manifestations nous pouvons retenir ces troubles tensionnels, stigmates habituels du choc hémoclasique. D'ailleurs, un cas semblable ne saurait à lui seul nous autoriser à réfuter, comme le fait LAMBERT, l'hypothèse d'ABRAMI et SENEVET sur la pathogénie de l'accès paludéen. Il nous paraît plus prudent de signaler simplement le fait sans proposer une pathogénie hasardeuse.

Ainsi, les caractères principaux de l'évolution parasitaire sont les suivants :

L'apparition des hématozoaires dans le sang peut être précoce, bien avant le déclenchement des accès. Et pour nous, cette éventualité est fréquente.

Au cours du paludisme expérimental, l'examen du sang permet de constater un pleiomorphisme assez caractéristique des éléments asexués. Cependant, un parallélisme complet entre les manifestations cliniques et le développement du parasite est particulièrement bien mis en évidence par l'étude de la densité parasitaire.

*
* *

Il convient encore d'envisager l'évolution parasitaire dans les cas de guérison apparente, de guérison spontanée définitive, enfin lorsqu'intervient une action médicamenteuse.

Lorsque l'arrêt spontané des accès se produit, une diminution, puis une disparition progressive des parasites correspondent au déclin de la courbe fébrile. Quelquefois, après 2 ou 3 jours d'apyrexie, on ne rencontre plus aucun hématozoaire. ROUDNEV, et BESSOV'TZEVA, qui font une étude parasitologique et hématologique du paludisme expérimental signalent que cette disparition se réalise identiquement à celle que l'on peut suivre dans le paludisme anophélien.

Lors du traitement, la disparition des hématozoaires est assez irrégulière. En général, au bout de 5 à 10 jours de traitement, l'examen du sang périphérique devient négatif. Dans certains cas, cependant, les parasites tardent à disparaître. Nous avons pu observer ainsi des sujets qui n'ont présenté un examen de sang négatif que 20 jours, 15 jours, 30 jours après le début du traitement. Et cependant la fièvre s'était éteinte rapidement, sous l'action du médicament.

*
* *

Nous venons ainsi de préciser tout ce qui a trait à l'évolution du parasite dans son cycle asexué. L'étude des éléments sexués pose d'autres problèmes.

Depuis les premières études parasitologiques au cours de la malariathérapie, les auteurs ont été frappés par deux faits : l'apparition précoce des gamètes et l'opposition manifeste entre la richesse des souches en éléments asexués et leur pauvreté en formes sexuées, à mesure que le nombre de passages augmente.

Nous devons, tout d'abord, préciser le *moment de l'apparition des gamètes*. Dans l'infection naturelle, ils s'observent, en général, 10 à 14 jours après l'accès initial : il n'en est pas de même dans la malaria d'inoculation.

MULHENS et KIRSCHBAUM caractérisent dans la quarte d'inoculation, les gamètes une fois pendant l'incubation, très fréquemment à partir du 6^e accès. CIUCCA et BALLIF, constatent sur 109 cas de tierce bénigne inoculée que dans 97 % des cas, les gamètes envahissent la circulation périphérique, en même temps que les schizontes ou 8 jours après eux. Ces mêmes auteurs signalent dans 37 cas de fièvre quarte, après incubation de 12 à 47 jours avant l'apparition des parasites, et sur 6 observations, d'un total de 20 malades inoculés par la tierce maligne, que les schizontes et les gamètes sont contemporains dans le sang.

Au cours d'une inoculation par fièvre quarte chez un Indien, KNOWLES et GUPTA, signalent qu'ils ont trouvé des gamètes dès la première élévation thermique dans la proportion de 6,2 % du total des parasites.

Nous avons pu, chez nos malades, mettre en évidence de façon précoce les éléments sexués. Nous avons ob-

servé les gamètes deux fois pendant l'incubation, presque toujours vers le 1^{er}, 2^e ou 3^e accès, une seule fois au 12^e accès. Dans tous ces cas, on trouve dans le sang des schizontes bien avant l'éclosion de la fièvre, mais la présence des gamètes reste, en général, contemporaine du premier accès. Cette apparition coïncide, d'ailleurs, avec une densité parasitaire beaucoup plus élevée. Tous nos malades sans exception ont été porteurs de gamètes, souvent en proportion importante. Dans certains cas, nous avons noté un ou deux éléments sexuels par champ de goutte épaisse.

L'apparition précoce des gamètes peut être rapprochée du pléiomorphisme des éléments parasitaires inoculés. Il est probable que dans la transmission d'homme à homme, les formes sexuées en évolution continuent leur maturation dans l'organisme de l'inoculé. Au cours des essais de transfusion massive, réalisés par CIUCA et ses collaborateurs, l'examen montre une heure après l'injection, la présence dans le sang de gamètes que l'on retrouve au cours de tous les examens suivants. Au même titre que toutes les autres formes du parasite, les éléments sexuels poursuivent donc leur évolution chez l'inoculé, et du même coup, apparaissent précocement.

Mais l'existence même du gamète dans le sang circulant de l'impaludé n'est pas un fait constant. La conception de *l'appauvrissement des souches en éléments sexuels* au cours des différents passages, est devenue classique en matière de paludisme d'inoculation.

KOPELOFF, observant une race de tierce bénigne inoculée à 35 hommes et 88 femmes, trouve les gamètes pendant les six premiers mois et constate une diminution manifeste pendant les neuf derniers. Chez certains sujets, notamment les femmes, l'absence était complète. L'année suivante, aucun gamète ne put être retrouvé. Il en fut de même d'une autre souche utilisée par l'au-

neur depuis 1923, qui est demeurée depuis longtemps agame.

DOER et KIRSCHNER ont attiré l'attention sur cette pénurie caractéristique de gamètes, à partir du 32^e passage. BARZILAI VIVALDI, KAUDERS, CUBONI, FISHER, MARTINI, ENGEL, GRANT et SILVERSTON, confirment l'existence de souches sans éléments sexués.

Ce fait d'observation a suscité diverses interprétations.

Pour expliquer la disparition progressive du gamète au cours des différents passages, l'hypothèse de DIONISI semble très séduisante à LEROY et MEDAKOVITCH. L'ano-phèle, durant la piqure, injecterait à l'homme tous les sporozoïtes destinés à se transformer en gamètes, qui s'accumulent dans les organes internes et se développent plus tard. Quand le nombre des sporozoïtes transmis par le moustique est épuisé, la formation des gamètes cesse. Dans le paludisme d'inoculation, on comprendrait ainsi qu'après un temps plus ou moins long d'évolution, et un certain nombre de passages, une disparition complète de ces sporozoïtes et, par suite, des gamètes, se produise.

Pour d'autres (KOPELOFF) le gamète ne possède plus aucun rôle au cours du paludisme d'inoculation. Il disparaîtrait alors comme tout élément qui n'assure plus sa fonction.

BONNIN considère que l'apparition rare ou fugace de gamètes dans le paludisme expérimental est due à la variété de parasites utilisés: en effet, les gamètes du *plasmodium falciparum* apparaissent assez rapidement dans le sang des sujets même en première infection, alors que ceux du *plasmodium vivax* ne se rencontrent qu'au cours des rechutes.

Mais il ne faudrait pas conclure de ces constatations que la souche parasitaire transmise directement par

inoculation devient rigoureusement *agame* à un moment de l'évolution.

Ainsi, ROUDNEV et BESSOVTZEVA, sur 10 malades impaludés trouvent des éléments sexués dans une proportion de 10 à 15 % de la totalité des parasites. WAGNER, JAUREGG, signale que sur une souche de Vienne, utilisée depuis 1919, VIVALDI et CUBONI n'ont pu mettre en évidence, en 1924, d'éléments sexués. Or, plus tard, après plus de 200 passages, KORTEWEG sur cette même souche trouve 2 gamètes sur 6 étalements.

Dans une autre, qui n'avait subi que 40 passages, et qui était au début riche en gamètes, KORTEWEG a constaté une proportion de 6 gamètes pour 1.000 leucocytes. Nous avons déjà signalé l'expérience de FISCHER, qui infecte des moustiques avec une souche de Vienne à son 160^e passage.

BONNIN et IMBERT, constatent la présence d'éléments sexués dans le sang de leur P.G. impaludés.

Nous-même, n'avons pas observé au cours des derniers passages un appauvrissement de nos souches en gamètes, ni leur apparition plus tardive : en somme aucune tendance à la raréfaction. Mais on pourrait incriminer un nombre insuffisant de passages. Cependant, les faits que nous avons cités, montrent que l'absence de gamètes n'est pas un dogme que l'on puisse admettre définitivement dans le paludisme d'inoculation.

Tout récemment, MARCHOUX, à l'Académie de Médecine, a rappelé que le sang des malades impaludés contenait des gamètes et, de ce fait, pouvait contaminer des moustiques. Ceci doit inciter à être prudent dans l'application de la malariathérapie en raison du danger d'une transmission anophélienne possible.

Nous envisagerons, ultérieurement, au chapitre du traitement du paludisme, la participation des éléments sexués dans le déterminisme des résistances au traite-

ment antimalarique. Ainsi ce problème d'ordre parasitaire se double donc d'une notion pratique. Les éléments sexués du paludisme d'inoculation jouent peut-être un rôle important que l'on a trop négligé.

*
* *

De cette étude de l'évolution parasitaire, nous pouvons tirer quelques conclusions :

1° L'hématozoaire apparaît précocement dans le sang avant l'accès.

2° Le développement du parasite est en étroite dépendance avec le schéma évolutif du paludisme, non seulement avec le rythme des accès, mais encore avec toutes les manifestations cliniques.

3° Les seules différences qui opposent cette évolution parasitaire à celle du paludisme anophélien sont le pléiomorphisme caractéristique du sang, l'apparition précoce des gamètes, l'appauvrissement des souches en éléments sexués, tout relatif d'ailleurs, qui serait le résultat de la suppression de l'hôte intermédiaire, l'anophèle.

En somme, dans ses grandes lignes, l'évolution du paludisme d'inoculation rappelle beaucoup le paludisme anophélien.



QUATRIÈME CHAPITRE

RÉACTIONS VISCÉRALES

L'étude du paludisme anophélien a contribué largement à mettre en évidence l'atteinte des différents viscères, lors de l'agression de l'hématozoaire.

Au cours du paludisme expérimental, la détermination précise de ces réactions présente un vif intérêt : elle prouve que cette forme nouvelle de l'infection parasitaire n'est pas entièrement anodine, qu'elle peut donner lieu à des accidents ; ainsi se précisent ses contre-indications. Mais il convient de signaler, dès maintenant, que cette réaction de l'organisme prend chez les malades, sur qui s'étudie le paludisme expérimental, une physionomie spéciale en raison de l'état viscéral antérieur, le plus souvent taré.

D'ailleurs, ce terrain particulier est bien mis en évidence par l'influence quelquefois surprenante de l'impaludation. En regard de l'action favorable sur les lésions du système nerveux, qui justifie l'emploi du paludisme comme moyen thérapeutique, doit figurer le bénéfice que tire, dans certains cas, le fonctionnement des viscères, plus particulièrement foie et rein.

C'est en raison même de cette déficience viscérale que l'accès palustre, par l'hyperthermie, la vaso-dilatation

et la suractivité circulatoire qu'il provoque peut amener dans ces organes un hyperfonctionnement bienfaisant.

Mais que l'infection provoquée soit intense ou que le terrain soit trop déficient, alors apparaissent des réactions pathologiques.

Deux ordres de troubles peuvent être observés : ou bien de simples manifestations fonctionnelles, qui font presque partie du cortège symptomatique du paludisme expérimental, ou bien des insuffisances pluri-viscérales, qui conditionnent alors des accidents graves.

Pour bien mettre en lumière ces réactions de l'organisme, nous envisagerons successivement les troubles observés au niveau de chaque appareil, et, à la lumière des rares protocoles d'autopsie que l'on peut trouver dans la littérature, les lésions anatomo-pathologiques qui les conditionnent. Nous nous sommes plus particulièrement attachés dans cette étude à préciser l'atteinte de l'appareil circulatoire.

LE SYNDROME D'ASTHÉNIE CARDIO-VASCULAIRE.

Etudier le retentissement de la malaria sur l'appareil cardio-vasculaire n'est pas chose neuve. Et depuis plus de 60 ans, l'attention des cliniciens est attirée sur ce point. Fort évidemment, les premières observations relatives à cet objet concernent le paludisme anophélien. Et l'endocardite, la myocardite, l'aortite, les dilatations cardiaques, les modifications de la pression artérielle, les troubles du rythme, les insuffisances orificielles dues au paludisme ou apparaissant au cours de son évolution ont fait l'objet de multiples mémoires.

L'expérimentation seule pouvait préciser la valeur de ces diverses constatations. Et l'examen de l'appareil cardio-vasculaire a retenu l'attention de M. BENHAMOU dans une étude du paludisme aviaire causé par *Plasmodium relictum*.

Mais, la *malariathérapie* nous apporte dans cet ordre d'idées un concours immense, puisque nous pouvons apprécier l'état du malade avant l'impaludation et laisser évoluer longuement, sous surveillance, l'affection inoculée. Ainsi nous sommes à même de préciser les troubles que le paludisme détermine dans l'hydrodynamique cardiaque — et, par voie de conséquence, les contre-indications de la malariathérapie.

Des accidents cardiaques mortels ou graves sont en effet signalés à la suite d'impaludations.

TRÉNEL et CLERC ont publié un cas de mort par insuffisance cardiaque aggravée d'hydrothorax chez un inoculé atteint d'aortite. TRÉNEL rapporte les observa-

tions de trois malades qui présentèrent, du fait de la malaria, un œdème cardiaque généralisé; l'un même un œdème aigu du poumon. Et tout dernièrement, C. Bosch, A. Mo et P. Cossio décrivaient « un syndrome d'hypotonie vasculaire » au cours du paludisme d'inoculation.

Pour toutes ces raisons, l'appréciation des troubles cardio-vasculaires nous a retenus particulièrement pendant que nous suivions 18 malades impaludés. Nous avons ainsi mis en évidence, chez eux, un syndrome d'asthénie cardio-vasculaire, en tous points superposable à celui que l'on observe au cours du paludisme anophélien.

Technique d'examen.

Les malades ont été suivis par des examens cliniques et radiologiques en série.

Nous nous sommes adressés, pour apprécier les variations volumétriques du cœur, aux *téléradiographies en série*, les clichés étant tirés dans des conditions constamment identiques.

A chaque examen trois radiographies étaient faites : le malade immobilisant son diaphragme, en inspiration forcée, en expiration forcée, en inspiration moyenne. Cette dernière image seule rappelle celle que fournit l'orthodiagramme habituel. Ces examens ont été répétés à plusieurs reprises.

La méthode d'examen du cœur par téléradiographie en position frontale offre un inconvénient : elle ne permet pas d'apprécier les modifications de l'aorte. Par contre, elle confère l'importante sécurité d'éliminer toute cause d'erreur provenant de l'observateur.

Pour suivre l'ensemble des variations du profil cardiaque avec la plus grande exactitude, nous avons re-

levé respectivement, sur des transparents, les radiographies homologues. Mais afin de ne comparer entre eux que des clichés strictement superposables, nous avons été conduits à prendre comme point de repère, non pas la clavicule, mobile avec les mouvements respiratoires, mais une vertèbre, repère fixe. D'autre part, nous n'avons tenu compte que des clichés sur lesquels l'ombre diaphragmatique se projetait sensiblement au même niveau : toute conclusion présentée sans tenir compte de cette règle étant entâchée d'erreur.

Du point de vue clinique, nous nous sommes attachés à compléter les renseignements immédiatement fournis par l'auscultation et l'examen du poulx.

Les tensions artérielles ont été appréciées avant, pendant et après les accès à l'aide de l'appareil de VAQUEZ et de celui de PACHON et, chaque fois, dans ce dernier cas, la courbe des oscillations fut établie. Fréquemment, certaines épreuves ont apporté leur appoint à ces investigations : mesure de la pression veineuse, détermination du réflexe oculo-cardiaque, de l'apnée volontaire, de l'adaptation cardiaque à l'effort par l'épreuve de LIAN.

*
* *

En règle générale, nous avons noté, sur les téléradiographies, un accroissement des diamètres transversaux, au cours de la période fébrile. Cette augmentation régresse lors de la guérison et le cœur tend alors à reprendre ses dimensions antérieures.

Nous avons ainsi noté comme dimensions du diamètre transversal :

Chez Thom. (observ. n° 21) : 12 cent. 2 au 8^e accès ; 13 cent. 1 après le 11^e accès, 13 cent. 1 après 21 jours d'apyrexie ;

Chez Cam. (observ. n° 13) : 11 cent. 7 durant l'incubation; 14 cent. 2 au 6^e accès;

Chez Sint. (observ. n° 8) : 12 cent. 4 au 2^e accès ; 14 cent. 3 au 6^e accès et 11 cent. 9 après 50 jours d'apyrexie.

Cependant chez Cor. (observ. n° 15), aucune modification entre le 1^{er} et le 16^e accès.

Cette augmentation des diamètres se marque, à la fois, sur le bord droit et sur le bord gauche; sur quelques orthodiagrammes, on peut suivre en particulier l'accroissement de la flèche de l'arc inférieur gauche. Ainsi, chez Cor. (observ. n° 15), qui présente des phénomènes d'insuffisance cardiaque en pleine apyrexie alors qu'il a parfaitement supporté 16 accès ; Chouc. (observ. n° 28), au 4^e accès, offre tous les signes d'une défaillance cardiaque : la flèche de l'arc gauche passe de 0 cent. 5 (avant le 1^{er} accès) à 1 cent. 5 (à cette occasion).

Dans ces conditions, le cœur tend, vers la fin de la période fébrile, à revêtir un aspect assez globuleux.

A l'examen radioscopique, ses contractions paraissent molles. Il réalise au total, en moins accusé toutefois, cet aspect de « cœur globuleux et flaccide à battements lents et mous » décrit par BENHAMOU, puis BENHAMOU et MARCHIONI au cours du paludisme anophélien.

Cette flaccidité s'objective particulièrement sur les téléradiographies en inspiration et expiration forcée.

Diamètre transversal, chez Sint. : en expiration forcée : au 9^e accès 12 cent. 9, au 18^e accès 15 cent. ; en inspiration forcée : au 9^e accès 12 cent. 3, au 18^e accès 13 cent. 4; et le contraste entre les clichés tirés le même jour dans ces deux positions rend des plus nettes, à première vue, cette aptitude du myocarde à se laisser à l'excès distendre et écraser.

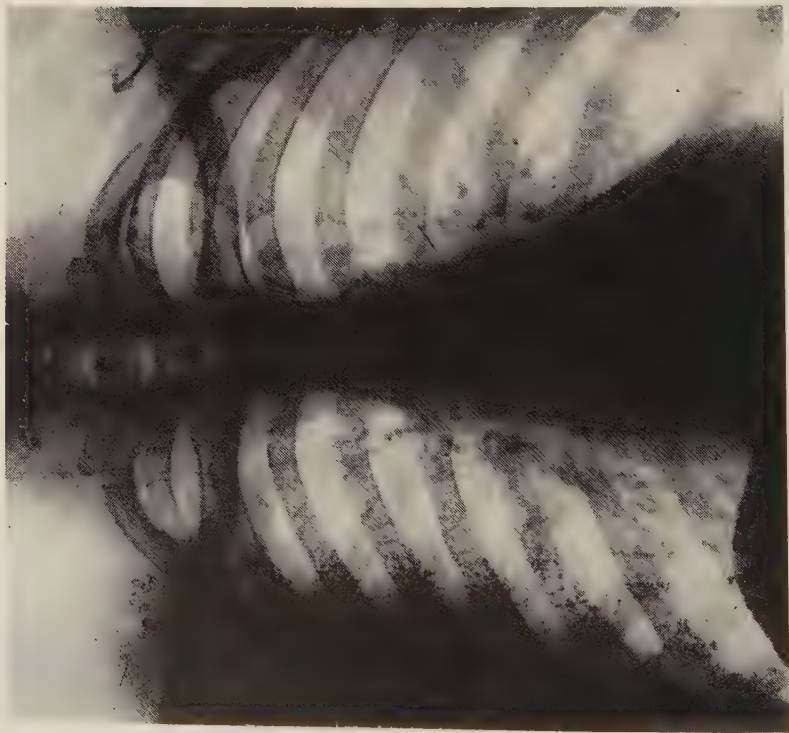


Fig. 24. — Téléradiographie en inspiration moyenne.

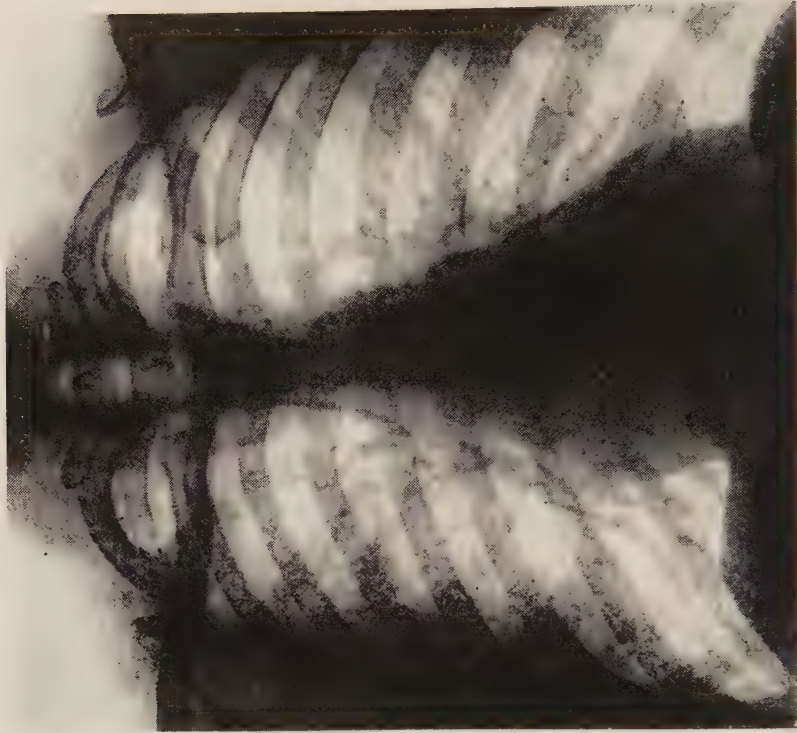


Fig. 25. — Téléradiographie en inspiration moyenne.

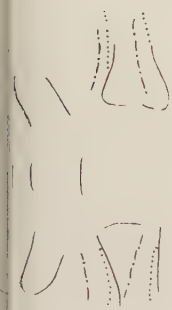


———— Trail plein; 29 Avril 1932 (avant le 3^e
 accès).
 - - - - - Traits et points; 10 Mai 1932 (avant le 6^e
 accès).
 Points; 25 Juillet 1932 (59 jours après le
 début du traitement).
 (Les différentes téléradiographies et les
 calques sont réduits à la même échelle).



Fig. 26. — Calques du contour cardiaque relevés
 sur différentes téléradiographies prises en inspira-
 tion moyenne.

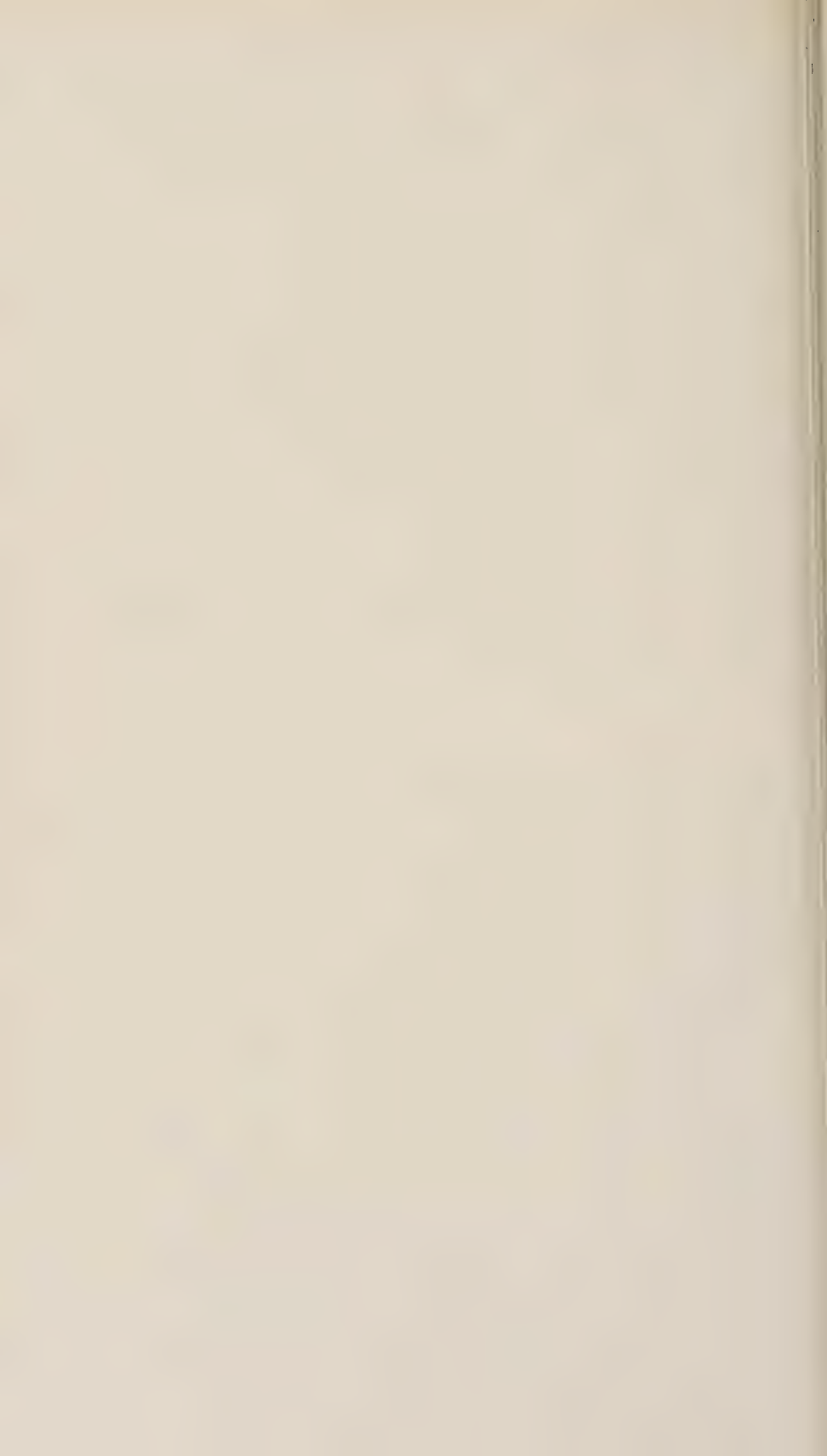




Trait plein: 19 Mai 1932 (9^e accès).
 Traits et points: 1^{er} Juin 1932 (18^e accès).
 Points: 25 Juillet 1932 (59 jours après le
 début du traitement).

.....
 - - - - -

Fig. 29. — Calques du contour cardiaque relevés sur différentes téléradiographies prises en inspiration forcée.



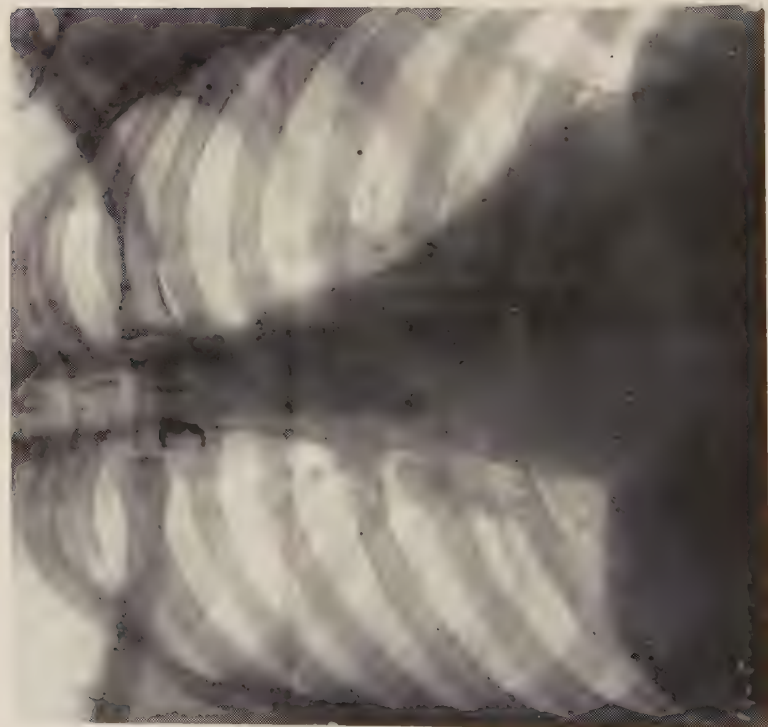


Fig. 30. — Téléradiographie en expiration forcée.
Observation n° 8, le 19 Mai 1932 (9^e accès).

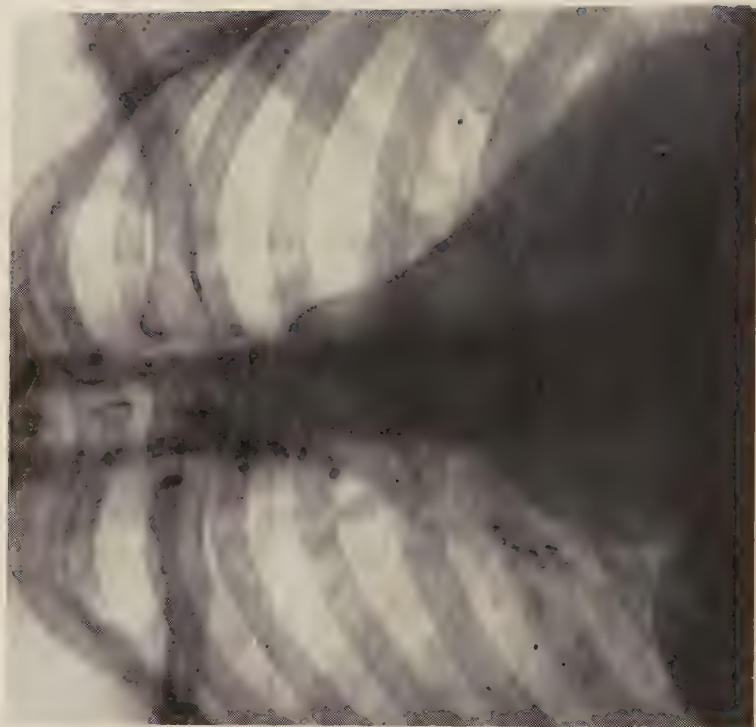


Fig. 31. — Téléradiographie en expiration forcée.
Observation n° 8, le 1^{er} Juin 1932 (1^{er} accès).

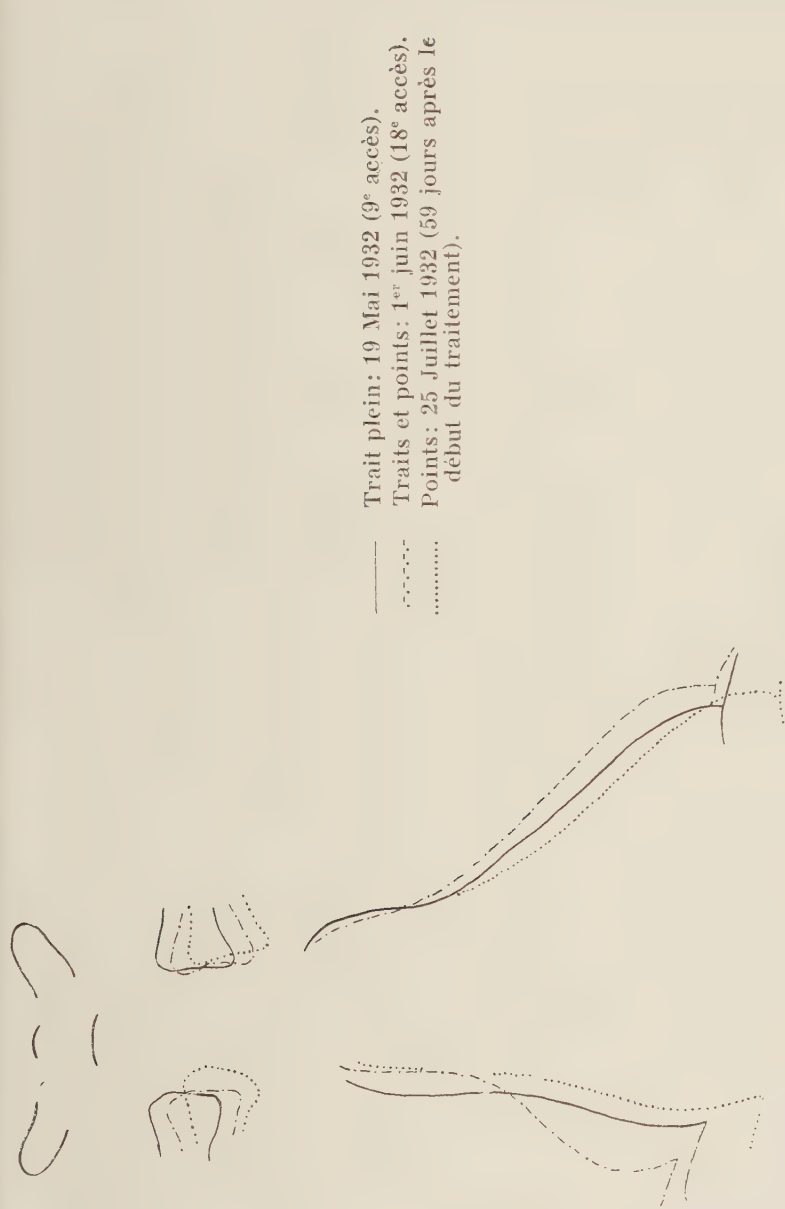
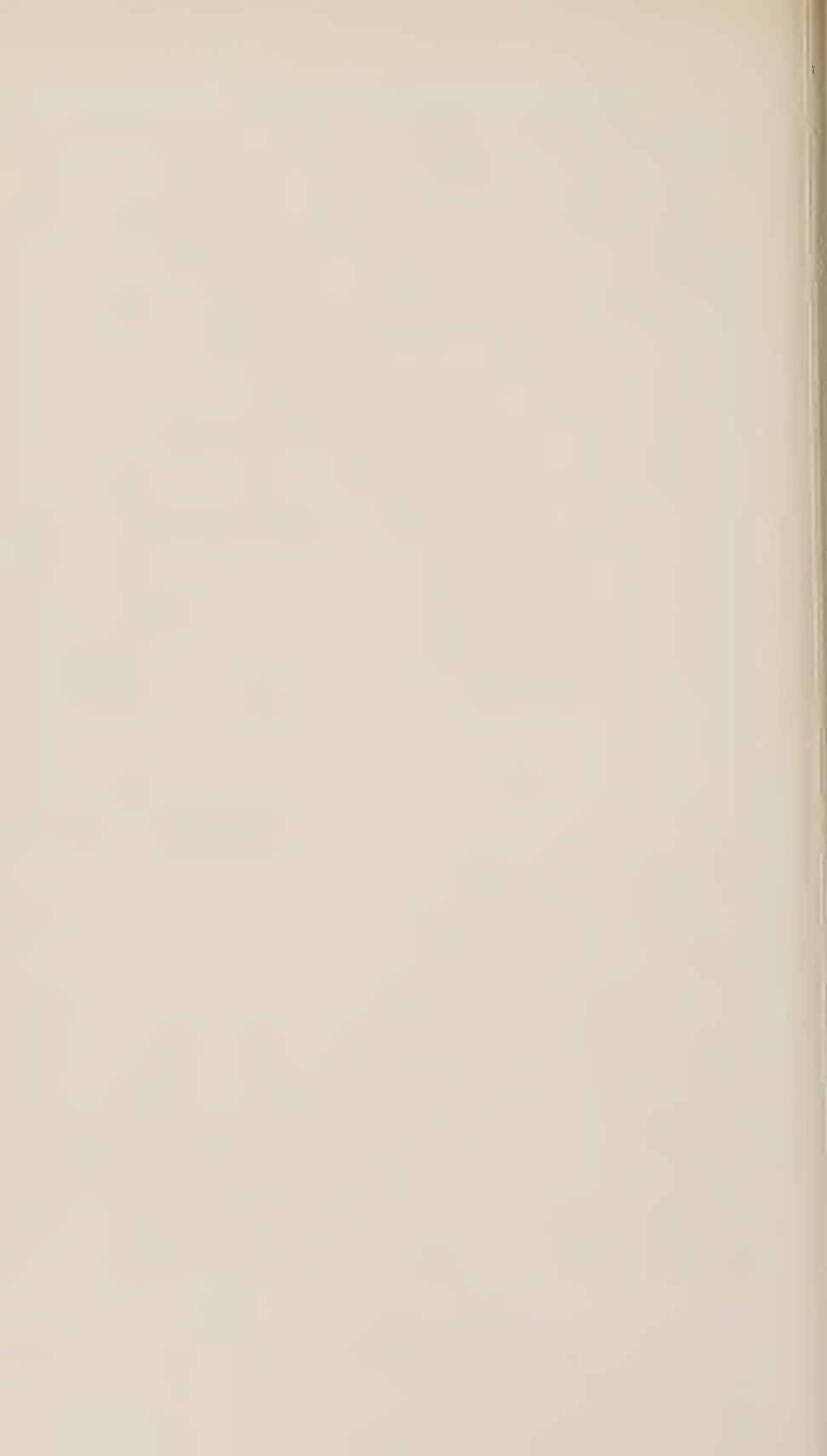


Fig. 32. — Calques du contour cardiaque relevés sur différentes téléradiographies en expiration forcée.



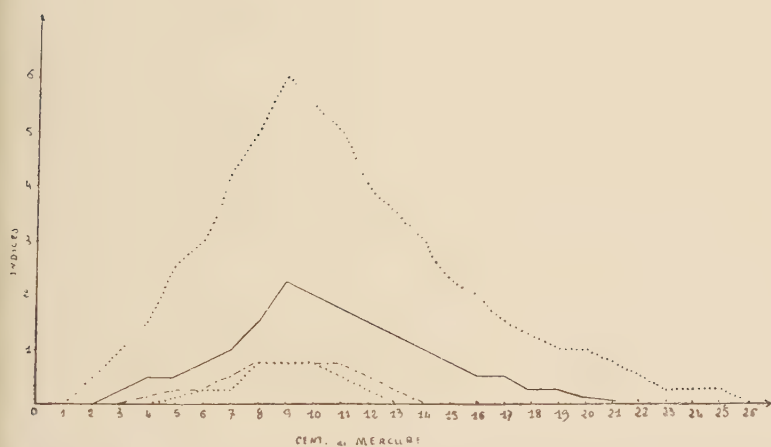
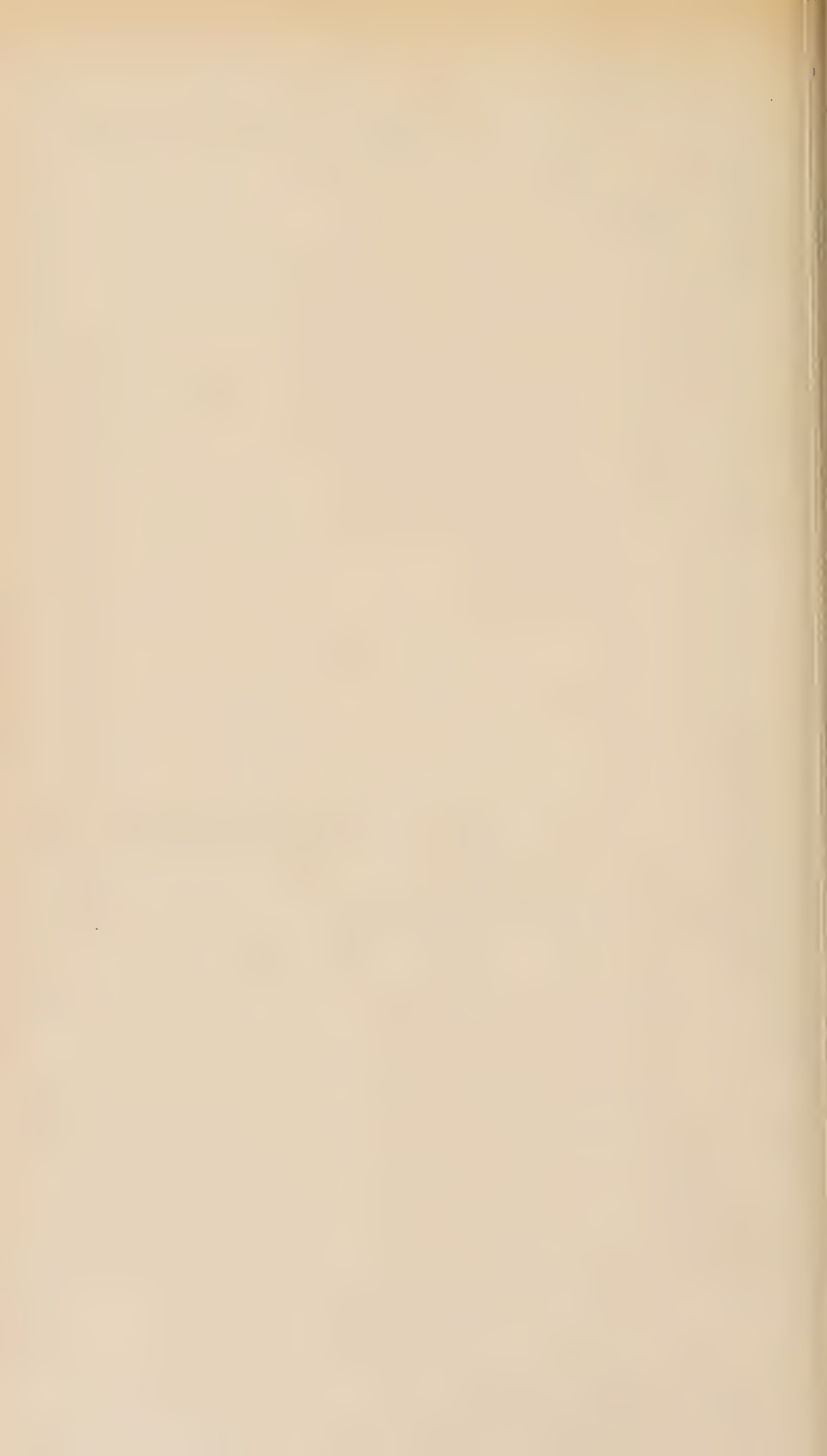


Fig. 33. — Observation n° 8. — Courbes oscillométriques prises au Pachon avant, pendant et après le 4^e accès:

————	3 Mai — 12 h. 15	— tempér.: 40°8	
.....	3 Mai — 15 h.	— tempér.: 41°3 — pouls: 126.	
++++	4 Mai — 10 h.	— tempér.: 37°3 — pouls: 82.	
-----	5 Mai — 10 h.	— tempér.: 37°5 — pouls: 84.	



Dans cet état d'écrasement maximum, le bord gauche prend parfois un aspect plus ou moins concave que montre particulièrement bien la figure N° 30.

Ainsi, l'ombre médiane cardiaque subit, pendant l'évolution du paludisme d'inoculation, un ensemble de modifications qui consistent essentiellement en : une augmentation des diamètres transversaux et de la flèche des arcs inférieurs droit et gauche; une facilité particulière à se laisser distendre ou écraser, lors des mouvements respiratoires. Tout ceci tend à disparaître lorsque le paludisme est traité.

*
**

L'étude de la pression artérielle montre, que de façon habituelle, la tension décroît à mesure que les accès sont plus nombreux.

Avec l'appareil de Vaquez, nous trouvons les chiffres suivants :

Ag. (observ. n° 4) : avant l'impaludation 10,5-6,5 ; après le 1^{er} accès 9,5-7; cette chute qui se précise contraint à un traitement après le 5^e accès. Un mois après les accidents fébriles : 10-5.

Gar. M. (observ. n° 10) : avant l'impaludation : 13-6; au 17^e accès : 11-6.

Zin (observ. n° 30) : avant l'impaludation : 14,5-10 ; après le 8^e accès : 8-5.

La courbe des oscillations, établie à l'aide du Pachon, au niveau de l'humérale, avec brassard à double manchette, avant, pendant et après l'accès montre que :

Pendant l'accès, la maxima s'élève; la minima s'abaisse, l'indice augmente.

Après l'accès, la maxima s'abaisse, la minima s'élève, l'indice diminue, et les 3 chiffres obtenus sont inférieurs à leurs homologues déterminés avant l'accès.

Nous retrouvons ainsi un schéma général qu'avaient établi, en matière de paludisme anophélien, MONIER-VINARD et CAILLÉ, BENHAMOU, JEANSELME et DALIMIER.

La courbe que nous reproduisons objective parfaitement cette donnée. Les tableaux établis dans les observations n^{os} 8, 9 et 15 précisent la valeur de la pression artérielle, de l'indice, en rapport avec la température.

Ainsi l'abaissement progressif de la pression artérielle, le schéma si curieux que nous venons de décrire sont deux grandes caractéristiques de l'accès palustre et de l'évolution de la malaria d'inoculation. Ces éléments, joints aux modifications radiographiques doivent largement entrer en ligne de compte dans l'interprétation des phénomènes. Ils ne sont pas les seuls.

Nous avons noté l'assourdissement des bruits du cœur, avec une assez grande fréquence. Il est surtout net à la pointe, et porte en particulier sur le premier bruit. Il s'accompagne parfois d'une certaine tendance à l'égalisation des silences. Mais nous n'avons jamais noté à proprement parler de rythme embryocardique.

Assez souvent, chez nos malades, l'auscultation cardiaque a révélé la présence de souffles, qui apparaissent plutôt vers la fin de l'évolution, pendant, comme entre les accès. Ce sont des souffles doux qui n'ont pas de tendance à la propagation. Ils ne paraissent pas modifiés par le rythme respiratoire. Habituellement il s'agit de souffles systoliques apexiens, plus rarement de souffles systoliques au foyer aortique. Très souvent, en même temps que l'un d'eux, on note un dédoublement du deuxième bruit au foyer pulmonaire. Quant à savoir s'il s'agit de « souffles anémiques » ou, pour les apexiens notamment, de souffles d'insuffisance orificielle fonctionnelle, nous n'avons pas d'argument définitif qui nous autorise à répondre à la question.

En outre, nous avons complété nos investigations par la recherche des modifications de la tension veineuse, du réflexe oculo-cardiaque, de l'apnée volontaire, de l'adaptation cardiaque à l'effort par l'épreuve de Lian.

Peu de renseignements nous ont été apportés par la détermination de la tension veineuse. Nous ne nous sommes pas attardés à mesurer sa valeur pendant l'accès. Chez le malade Tho. (observ. n° 21), elle fut de : 13 après le 7^e accès, alors que les autres modes d'exploration clinique et radiologique mettaient en évidence un fléchissement cardiaque. Au 11^e accès, peu de variations : tension 12,5.

La recherche systématique du réflexe oculo-cardiaque nous a souvent donné des résultats contradictoires.

Le malade Sint. (observ. n° 8) qui a présenté un syndrome d'asthénie cardio-vasculaire typique, a conservé, pendant toute l'évolution, un réflexe négatif.

Chez Cors. (observ. n° 15), après les 5^e et 6^e accès, réflexes négatifs. Le lendemain du 7^e accès, ralentissement de 12 pulsations. Même constatation, au 8^e accès.

La malade Boy. (observ. n° 17), présente au milieu de la période fébrile un réflexe donnant un ralentissement de 30 pulsations.

Cependant, aucune variation ne peut être notée chez un 4^e sujet, Poc. (observ. n° 25).

Par contre, nous avons pu déceler une diminution de la durée de l'apnée volontaire au cours de l'évolution fébrile.

Chez Poc., après le 1^{er} accès, l'apnée volontaire est maintenue pendant 45 secondes; après le 3^e accès, pendant 43 secondes enfin, à la suite du traitement antimalarique, ce temps est réduit à 30 secondes.

Il était enfin intéressant de suivre les renseignements que peut fournir l'épreuve de LIAN d'adaptation cardiaque à l'effort.

Nous avons pu ainsi observer, après l'effort, un retour du pouls au rythme habituel après une durée plus prolongée le lendemain d'un accès que dans l'intervalle apyrétique qui le précède.

Ainsi, chez le malade Sint., cette durée est de 40 secondes avant le 5^e accès, de 1 minute 20 secondes après.

De même, le 9 mai, retour à la normale en 50 secondes, et le 10 mai, en 1 minute 40 secondes. Or, le 9 mai, apyrexie complète malgré un cycle parasitaire normal; nous avons considéré les modifications tensionnelles comme un véritable équivalent. L'épreuve de LIAN nous apporte encore un nouvel argument.

Enfin, avant le 6^e accès, retour du pouls au rythme normal en 70 secondes; après l'accès, en 1 minute 10 secondes.

Ainsi, à la suite de chaque accès, le cœur marque son inaptitude à s'adapter à l'effort.

L'aboutissant de toutes ces manifestations d'asthénie cardio-vasculaire se trouve constitué en clinique, par un syndrome d'insuffisance cardiaque.

Chez le malade Chouc. (observ. n° 28), au 4^e accès, on note une dyspnée d'effort, des œdèmes des malléoles et de la face, une tachycardie, un assourdissement des bruits du cœur. Sur les deux orthodiagrammes repérés avant l'impaludation et après le 4^e accès, la flèche du ventricule gauche a passé de 0,5 cm. à 1,5 cm.

De même Cal. (observ. n° 12) présente des signes de défaillance cardiaque comparable, nécessitant, au 8^e accès, un traitement cardio-tonique.

Ce qui mérite d'être noté, de plus, c'est que l'arrêt des accès ne met pas entièrement le malade à l'abri de semblables accidents.

Chez le malade Sint. (observation N° 8) : une dyspnée d'effort avec tachycardie facile apparaît pendant la convalescence;

De même, une tachycardie accompagnée de douleurs précordiales, de dyspnée d'effort, d'assourdissement des bruits du cœur, d'une chute tensionnelle, est des plus nettes une quinzaine de jours après le début du traitement,

Cette notion est à retenir en ce qu'elle semble montrer que le retentissement cardiaque du paludisme d'inoculation ne se limite pas exactement à la période fébrile : on peut être amené ainsi à admettre l'intervention directe de l'hématozoaire dans le déterminisme des troubles observés.

Ces accidents, que nous venons de décrire sont, évidemment, beaucoup plus marqués chez les malades dont le myocarde ne peut faire les frais d'un surcroît de charge par suite de lésion cardiaque antérieure.

Ainsi, Zing. (observ. n° 30), est atteint d'insuffisance mitrale. Avant l'impaludation la tension artérielle est de 14-10. Au 8^e accès, chute tensionnelle à 8-5.

Garc. (observ. n° 7), présente un retrécissement mitral et semble parfaitement supporter ses accès. Neuf jours après le début du traitement anti-malarique et six jours après le dernier accès, des signes de collapsus cardiaque nécessitent un traitement énergique (sérum, adrénaline à plusieurs reprises, sparto-camphre).

La malade Bann. (observ. n° 23), a déjà été atteinte, en 1930, de crises cardiaques sur lesquelles il est impossible d'obtenir de suffisantes précisions. Elle est inoculée en 1933: des œdèmes apparaissent, avec bouffissures du visage, tendance syncopale. L'ensemble régresse sous l'action du traitement toni-cardiaque.

Pendant, chez G. V. (observ. n° 11), atteint d'aortite syphilitique, l'affection évolue sans qu'apparaisse un retentissement cardio-vasculaire.

Ainsi ,au cours du paludisme d'inoculation s'observe un syndrome d'asthénie cardio-vasculaire marqué par des signes radiologiques, une perturbation tensionnelle et un ensemble de symptômes traduisant la fatigue du myocarde.

L'aboutissant ultime est constitué par un syndrome d'insuffisance cardiaque qui marque l'action du paludisme sur l'appareil cardio-vasculaire entier, l'influence aggravante sur les cardiopathies antérieures et démontre le danger de certaines impaludations chez des malades qui sont avant tout des tarés.



Nous ne pouvons nous dissimuler que certaines recherches manquent à cette étude. Nous n'avons pu, chez nos malades, apprécier ni le travail du cœur, ni le débit cardiaque, au cours de l'évolution du paludisme.

Nous eussions désiré, de même, juger des modifications imprimées par la malaria d'inoculation aux tracés électro-cardiographiques : ce qui ne nous fut pas donné. Et le seul travail paru sur ce sujet, celui des auteurs japonais MIKAWA, NOMURA et HARADA ne peut nous être de quelque secours, puisque ceux-ci ne se sont attachés qu'à vérifier au cours de l'accès palustre des formules électrocardio-graphiques observées par FRIDERICIA et TAKAHASHI chez des sujets fébriles.

Cependant les faits, tels que nous les avons notés, en particulier les données radiologiques et les courbes d'oscillations artérielles nous autorisent, dans une certaine mesure, à envisager la pathogénie de ces perturbations cardio-vasculaires.

Récemment BENHAMOU, analysant le déterminisme du fléchissement cardiaque au cours du paludisme anophélien, proposait d'envisager, à titre d'hypothèses, le rôle

de l'insuffisance surrénale,
de la vagotonie habituelle chez les paludéens,
des à-coups de tension produits par la répétition des accès.

En l'absence de tout test, il ne nous a pas été permis d'affirmer chez nos malades l'insuffisance surrénale.

Les réflexes oculo-cardiaques, systématiquement recherchés, chez les sujets dont nous avons particulièrement suivi l'asthénie cardio-vasculaire se sont montrés le plus souvent négatifs. La vagotonie est donc, dans ces cas, un facteur difficile à admettre.

Nous pensons plutôt qu'un rôle important revient aux « à-coups » de tension, réalisés par l'accès. En somme, à ce moment, le myocarde travaille à un régime anormal : fréquence accrue des systoles, résistances vasculaires différentes. Il s'affaisse sous la sommation de l'effort, comme fléchit le muscle cardiaque du coureur de Marathon.

En outre, nous n'avons garde d'oublier à quel point le myocarde est sensible à l'élévation de température, ainsi que le marque l'expérience de CLAUDE-BERNARD sur la mort du cœur à la suite de l'hyperthermie provoquée. Aussi sommes-nous conduits à faire à l'élévation de température une part dans les phénomènes que nous observons.

Au reste, nous aurions tort de négliger la possibilité d'une action directe de l'hématozoaire dans la genèse de ces troubles.

Le fléchissement tensionnel observé chez un malade, dont l'examen de sang met en évidence un cycle schizogonique complet, et qui par ailleurs ne présente aucune température, la défaillance cardiaque apparue après la cessation des accès chez d'autres sujets, nous inclinent à soulever cette hypothèse : la présence du

parasite pourrait directement intervenir dans la constitution du syndrome d'asthésie cardio-vasculaire.

Ces considérations pathogéniques, encore bien fragiles, ne sont pas entièrement inutiles.

Notamment, si le rôle des à-coups de tension intervient, nous pensons que la quarte d'inoculation présente cet avantage appréciable de permettre le repos du muscle cardiaque, pendant une période apyrétique plus longue entre les accès.

LA RÉACTION HÉPATIQUE

Le foie est l'un des organes dont le fonctionnement est le plus souvent troublé par l'agression de l'hématozoaire.

Sans doute, sous l'influence de l'accès palustre une irrigation plus intense de la glande peut-elle entraîner un hyperfonctionnement hépatique : heureuse éventualité. DUJARDIN, DATTNER, WAGNER JAUREGG ont signalé cette véritable « rénovation » des fonctions du foie. Mais, il est des cas, encore nombreux, où cette amélioration peut manquer ou ne constituer qu'un feu de paille et, dans le paludisme expérimental, les limites sont mal tracées entre cette réaction fonctionnelle favorable et l'insuffisance hépatique.

*
* *

Et pourtant, dans la littérature, peu de travaux d'ensemble paraissent s'être attachés à bien caractériser les troubles hépatiques au cours de la malaria provoquée.

Cependant, le subictère des conjonctives est d'observation courante et souvent signalé. Par sa fréquence, il constitue presque l'un des symptômes du paludisme d'inoculation ; mais il n'attire véritablement l'attention que lorsqu'il atteint une intensité marquée.

La présence d'urobiline, de pigments ou de sels biliaires est fréquemment mise en évidence par l'examen des urines.

Peu d'auteurs ont précisé les modifications sanguines. OLINESCU et ETTINGHER, dosant le cholestérol sanguin,

avant l'inoculation et pendant l'évolution du paludisme, ne constatent que des variations négligeables.

L'exploration fonctionnelle du foie a été surtout bien étudiée par WILLIAMS, qui a établi la courbe de tolérance du lévulose et recherché la réaction d'HYMANS VAN DEN BERG, de la bilirubinémie indirecte.

En réalisant ces épreuves avant et après l'inoculation et en les répétant plusieurs fois pendant l'évolution, WILLIAMS a déterminé l'apparition d'une insuffisance hépatique, quelquefois dès le premier accès, le plus souvent, vers la fin de l'évolution fébrile. Il a précisé, après le traitement quinique, le retour plus ou moins rapide à la normale, mais a retrouvé manifestement les signes d'insuffisance hépatique au cours des rechutes.

Ces recherches montrent ainsi que le foie est sévèrement touché pendant l'évolution du paludisme d'inoculation. Cette notion permet de comprendre la fréquence des accidents hépatiques, quelquefois d'allure grave.

*
**

Cependant la grande insuffisance hépatique reste rare et participe alors aux insuffisances pluri-viscérales; l'association hépato-rénale étant la plus fréquente.

C'est ainsi que WILLIAMS a observé une atrophie jaune aiguë du foie, un cas de dégénérescence graisseuse. MATTERNA a décrit pour la première fois des lésions de nécrose hépatique pour lesquelles WAGNER JAUREGG, dans une critique serrée discute l'opportunité de la malaria provoquée, en raison d'un éthylysme qui a pu provoquer sur un organisme taré ces lésions particulières.

Ainsi, le subictère, les troubles de rétention légère des pigments et des sels biliaires, l'urobiline et à un degré de plus l'ictère franc, constituent les accidents de pronostic bénin.

Cependant ils peuvent être un signe d'alarme et il convient de redouter l'apparition sur un terrain pathologique d'accidents hémorragiques (CLAUDE et TARGOWLA MOLLARET et PERRON), ou encore d'ictère grave, traduisant la déchéance de la cellule hépatique.

*
* *

Chez nos malades, nous ne nous sommes pas spécialement attachés à préciser les modifications de la fonction hépatique, mais nous avons cependant observé un certain nombre de manifestations cliniques que nous nous devons de signaler.

En relevant sur des calques, les modifications volumétriques du foie de nos malades, nous avons mis en évidence d'importantes hépatomégalies. L'observation N° 15 rapporte le cas d'un sujet, sans passé hépatique, dont le foie était de dimensions normales avant l'impaludation. Cependant au 4^e accès, il mesure 14 cm. de hauteur; au 6^e accès, 16 cm.; au dernier accès, 18 cm. Le bord antéro-inférieur déborde, à ce moment, le rebord des fausses côtes de six travers de doigt. Après quatre jours de traitement, la hauteur n'est plus que de 15 cm. et avec les progrès de la guérison, la glande revient à un volume normal. Six mois après l'arrêt des accès, on ne retrouve aucune hépatomégalie. Aucune réaction fonctionnelle hépatique n'a été notée pendant l'évolution fébrile, si ce n'est un léger subictère. Cette augmentation et cette régression du volume du foie se sont manifestées parallèlement à celle de la rate.

Dans l'observation N° 17, la malade présente en fin d'évolution fébrile un foie qui déborde de trois travers de doigt. A la fin du traitement anti-malarique, l'hépatomégalie persiste, la région hépatique est douloureuse. Nous avons pu également constater un gros foie (débord

de trois travers de doigt) à l'occasion d'une rechute (observation N° 23).

Nous avons signalé à plusieurs reprises, dans nos observations, des modifications volumétriques du foie au cours de la période fébrile. Mais nous n'avons jamais retrouvé des hépatomégalias aussi importantes, notamment chez nos impaludés par *plasmodium malariae*.

Parmi les troubles fonctionnels observés, nous avons constaté un subictère des conjonctives, chez presque tous nos malades et noté à l'occasion, la présence dans les urines de sels, de pigments biliaires et d'urobiline.

Nous avons rapporté enfin, un cas d'insuffisance hépatique à évolution fatale. Le malade, ancien éthylique, a présenté, à la fin de la période fébrile, un ictère foncé, sans décoloration des matières, accompagné d'une oligurie marquée les premiers jours, puis d'une véritable anurie pendant les dernières 48 heures. Le taux de l'urée assez élevé a pu faire penser qu'il s'agissait là d'hépto-néphrite. Malheureusement, un contrôle anatomo-pathologique n'a pu être obtenu.

De même, nous pouvons peut-être faire entrer dans ce cadre une de nos malades (Observation N° 22), qui a présenté au cours de l'évolution très irrégulière d'une infection provoquée par *plasmodium malariae*, un écoulement de sang continu par l'anus. L'état cachectique de la malade a entraîné un décès rapide. Sans doute, peut-on incriminer le facteur hépatique dans la genèse de ces hémorragies, mais il convient d'être prudent avant d'affirmer sa seule action.

Ainsi, des accidents hépatiques particulièrement graves peuvent apparaître au cours de l'évolution du paludisme d'inoculation.

Comme le dit TARGOWLA, le fonctionnement du foie est l'un des éléments essentiels de la résistance à l'infection provoquée. Il convient d'être très prudent chez les impaludés ayant présenté antérieurement des manifestations hépatiques. Pour les auteurs viennois, l'obésité et surtout l'alcoolisme constituent de véritables contre-indications.

En raison de ces faits, l'étude de ces réactions nous semble présenter un réel intérêt. Vis-à-vis du paludisme expérimental, elle permet d'observer l'action de l'hématozoaire sur un foie dont on a pu établir le bilan fonctionnel. Elle montre que cette infection provoquée est susceptible d'entraîner des perturbations glandulaires sérieuses dans l'organisme.

Au même titre que le paludisme anophélien, l'insuffisance hépathique aggrave le pronostic de l'infection provoquée. La détermination précise des contre-indications hépatiques se trouve donc justifiée.

LES TROUBLES RÉNAUX

Le paludisme d'inoculation peut avoir une répercussion heureuse ou défavorable sur le fonctionnement du rein.

L'amélioration de la diurèse, l'abaissement du taux de l'urée dans le sang à la suite de l'impaludation traduisent cette action bienfaisante.

À l'opposé, le paludisme d'inoculation entraîne souvent des troubles rénaux qu'il convient d'analyser suivant qu'ils se traduisent par :

- un syndrome urinaire,
- un syndrome de rétention chlorurée,
- un syndrome de rétention azotée.

Le syndrome urinaire. — Un des premiers aspects de l'atteinte rénale, au cours du paludisme, est réalisé par la simple oligurie constatée au cours des accès.

Comme nous avons pu l'observer, ce symptôme est surtout marqué dès les premières manifestations fébriles.

Pendant les derniers accès, la diurèse peut se rétablir à un taux normal. Un de nos malades (observation N° 15) a ainsi présenté une courbe de la diurèse progressivement ascendante pendant la période d'accès. Une véritable adaptation du fonctionnement rénal semblait se produire.

De même, l'albuminurie est signalée par les auteurs comme un signe transitoire, qui disparaît par un simple traitement diurétique et un régime hypotoxique.

L'albuminurie que nous avons observée pendant l'évolution fébrile, chez le malade N° 7, ne nous paraît pas

démonstrative. Cette albuminurie était contemporaine d'une défaillance cardiaque et a disparu à la suite du traitement toni-cardiaque.

Mais, l'albuminurie est nettement de cause rénale, lorsqu'au syndrome urinaire vient s'ajouter un syndrome de rétention chlorurée.

Syndrome de rétention chlorurée. — Marcel LÉGER, FAUCONNIER signalent une augmentation des chlorures sanguins après l'impaludation. Pendant l'accès, on ne note pas de modifications.

A un degré de plus, apparaissent les œdèmes. Ceux-ci siègent aux membres inférieurs, plus rarement à la face. Ils peuvent persister plusieurs semaines après la fin des accès. Nous avons rapporté l'apparition d'œdèmes chez deux malades (observations N° 22 et 23) : l'une, P.G. cachectique, qui présenta un œdème de type phlébitique des deux membres inférieurs, l'autre, chez qui, à la fin de l'évolution fébrile, se montre un œdème des membres inférieurs et de la face. Dans ce dernier cas, on ne constata pas d'albuminurie; le dosage d'urée dans le sang fut normal; les œdèmes disparurent progressivement, après l'interruption des accès, grâce à un traitement toni-cardiaque.

Il est donc parfois difficile de préciser la part du rein dans l'apparition de ces œdèmes, nous verrons plus loin le rôle des associations.

Syndrome de rétention azotée. — Le syndrome azotémique soulève lui aussi certaines discussions et les divergences de vues des auteurs sont particulièrement frappantes. Le taux de l'urée sanguine s'élève pour les uns, s'abaisse pour les autres, pendant l'évolution du paludisme expérimental. En réalité, trois cas sont à considérer :

1° le taux de l'urée est normal avant l'impaludation. FAUCONNIER n'observe pas de modifications pendant l'ac-

cès, mais un accroissement progressif pendant l'évolution fébrile jusqu'à un taux maximum qui ne dépasse pas la marge de la normale.

Au contraire, CLAUDE et TARGOWLA observent une diminution de l'urée dans le sang et dans l'urine.

Chez nos malades, deux cas ont particulièrement retenu notre attention :

Le malade N° 8 présentait, avant l'impaludation, un taux d'urée de 0 gr. 20. Au 9^e accès, pendant l'élévation de température, le taux de l'urée devient de 1 gr. 16. Quelques jours plus tard, un nouveau dosage donne comme chiffres, 0 gr. 25; l'élimination de la phenol-sulfone-phtaléine est de 60 %. Il s'agit donc d'une hyperazotémie passagère survenue pendant l'accès.

Dans le deuxième cas (observation N° 9), l'urée sanguine est de 0 gr. 20 avant l'inoculation. Après le 5^e accès, elle atteint le taux de 1 gr. 19 0/00. Craignant une évolution fâcheuse, on interrompt la fièvre.

2° Le taux de l'urée est à la limite maximum de la normale avant l'impaludation.

Quatre de nos malades présentaient, avant l'inoculation, un taux d'urée dépassant 0 gr. 50 0/00. Au cours de l'évolution, on ne nota aucun accident.

Dans les observations N°s 23 et 28, nous avons pu noter, au contraire, une diminution pendant la période fébrile.

3° Une hyperazotémie existe avant l'inoculation.

Cette éventualité est assez fréquente, l'insuffisance hépato-rénale constitue en effet la tare viscérale habituelle des malades impaludés.

Cette augmentation de l'urée sanguine est de moins bon pronostic.

Il nous faut signaler que chez deux de nos malades qui ont succombé, le dosage de l'urée avait donné, avant l'inoculation, des chiffres élevés.

Observation N° 27..... Urée : 0 gr. 65 0/00.

Observation N° 13..... Urée : 0 gr. 62 0/00.

En conclusion, au cours du paludisme d'inoculation, deux éventualités peuvent se produire : le taux de l'urée peut s'abaisser ou, au contraire, s'élever.

*
* *

D'ailleurs l'interprétation de toutes ces manifestations rénales est particulièrement délicate en raison des associations possibles d'insuffisances viscérales à leur origine.

La participation du foie, dans l'albuminurie, dans les modifications de l'azotémie peut être très importante.

Divers facteurs extra-rénaux peuvent conditionner les œdèmes, telle l'insuffisance cardio-vasculaire. Dans une étude analytique, on doit faire, en cette matière, la part du déséquilibre des albumines sériques, puisque l'on peut observer, au cours du paludisme d'inoculation, une hypo-protéïnémie, avec inversion du rapport sérine-globuline. Et l'on connaît l'intervention de ces modifications dans la production de certains œdèmes.

Enfin, cette azotémie transitoire, survenant en cours d'accès, relève peut-être d'une atteinte du système réticulo-endothélial.

*
* *

Néanmoins, l'existence de troubles rénaux, au cours du paludisme expérimental, conduit à préciser certaines contre-indications de l'impaludation.

Avec CLAUDE et TARGOWLA, CHEVALLIER et MEYER, il convient d'admettre que l'albuminurie, les œdèmes, les signes de néphrite doivent faire écarter les malades de l'impaludation.

Enfin, une hyperazotémie impose d'abord l'exploration attentive du fonctionnement rénal, par l'établissement de la constante d'AMBARD, l'épreuve d'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine.

Si ces recherches donnent un résultat favorable, on peut espérer, par un régime hypo-toxique, préparer le malade à l'impaludation, au même titre qu'à une intervention chirurgicale.

LES COMPLICATIONS PULMONAIRES

Deux complications pulmonaires méritent de retenir l'attention, la pneumonie et la tuberculose.

La première ne constitue qu'une infection intercurrente. La seconde est le plus souvent le réveil d'une atteinte antérieure à l'impaludation. Ainsi, les complications pulmonaires ne relèvent pas directement de l'action de l'hématozoaire.

Il nous faut cependant signaler les simples manifestations pulmonaires, encombrement bronchique, congestion des bases, symptômes habituels des pyrexies. Nous les avons observés chez quelques-uns de nos malades et au maximum chez un porteur d'une bronchite chronique très ancienne (observation N° 4).

La pneumonie, au contraire, est un accident imprévisible au cours du paludisme d'inoculation. Cliniquement, il s'agit, soit d'une pneumonie lobaire qui évolue le plus souvent vers l'hépatisation grise, soit de congestion pulmonaire de pronostic grave.

La virulence du pneumocoque, agissant sur un terrain de moindre résistance, doit être mise en cause dans la plupart des cas.

Mais l'intérêt de cette complication est de faire soulever, comme pour le paludisme anophélien, l'hypothèse d'une action directe de l'hématozoaire.

SICARD, HAGUENAU, et WALLICH rapportent le cas d'un inoculé, décédé de broncho-pneumonie. Ils ont isolé sur lames l'hématozoaire après ponction pulmonaire et porté le diagnostic de broncho-pneumonie paludéenne.

Mais la majorité des observations n'apporte aucune preuve clinique ni biologique, qui puisse permettre de discuter cette étiologie.

COPEANU et HERECIU, CLAUDE éliminent cette intervention de l'hématozoaire.

De plus le manque d'action du traitement quinique est encore un argument contre l'étiologie paludéenne.

Dans la thèse de CHRISTY, les malades décédés de pneumonie avaient reçu un traitement quinique, l'un d'eux jusqu'à 12 gr. du produit, sans aucune amélioration pulmonaire.

Il est aussi difficile de s'appuyer sur des constatations anatomo-pathologiques. Si, en effet, on peut caractériser l'hématozoaire au niveau des foyers d'hépatisation comme dans un cas de POLAYES et LOEDERER, il ne faut pas oublier que cette constatation est tout à fait normale. Rappelons simplement que BRUETSCH rapporte le cas d'un malade décédé de rupture de rate, chez qui le poumon est cliniquement sain. Il constate au niveau du poumon une poussée congestive, un remaniement cellulaire et la présence de parasites dans les parois alvéolaires.

Ainsi la pneumonie doit être considérée comme une infection intercurrente. Elle survient au cours du paludisme d'inoculation comme au cours du paludisme naturel. Elle est aussi fréquente dans l'un que dans l'autre.

Les rapports du paludisme expérimental et de la *tuberculose pulmonaire* nous semblent présenter un grand intérêt au point de vue de la pathologie générale.

Mais à leur sujet deux tendances s'affrontent, l'une en faveur de l'amélioration de la tuberculose, l'autre de son aggravation par le paludisme expérimental.

WAGNER JAUREGG, GERSTMANN, LEROY et MEDAKOVITCH, VAN BOGAERT pensent que le tuberculeux évolutif bénéficie de la cure malarique. Ces opinions sont encore appuyées par les résultats favorables de la malariathérapie, tentée dans la tuberculose pulmonaire par WESELKO, DE ZAGREB, et GAROFALI.

Mais l'aggravation de la tuberculose est au contraire particulièrement redoutée par MARTINI, MARIE, CLAUDE, TARGOWLA, MOLLARET.

Le réveil d'une tuberculose latente a été souvent observé. Il se manifeste le plus souvent sous la forme d'une tuberculose évolutive aiguë et rapidement fatale.

Telles sont les observations de MULHENS et KIRSCHBAUM, de CROUZON, VOGT et DE LA FONTAINE. Cette tuberculose pulmonaire aiguë emporte les malades en quelques jours, même après disparition des accès, presque toujours en hypothermie. Dans tous ces cas, il s'agit de réveil d'une forme fibreuse apyrétique, sans expectoration. La malaria a donné un coup de fouet aux lésions pulmonaires.

Nous ne présentons une de nos observations qu'avec beaucoup de circonspection, la preuve bactériologique de la tuberculose n'ayant pu être faite. Il s'agit du malade N° 14, qui présenta, après une longue évolution du paludisme, un syndrome de pachy-pleurite de la base droite et des signes de condensation du sommet.

Une deuxième observation est, au contraire, des plus objectives.

Le malade N° 10 fit une tuberculose évolutive ulcéro-caséuse avec caverne du sommet. Les premiers signes cliniques sont apparus deux mois après l'arrêt des accès. La bacilloscopie a été positive. La malade, envoyée dans un sanatorium est en voie de guérison.

Ainsi le paludisme d'inoculation est susceptible de réveiller un état tuberculeux et de déclancher soit une forme suraiguë à évolution rapide, soit une tuberculose ulcéro-caséreuse à pronostic immédiat beaucoup moins grave.

*
**

Il est assez difficile d'interpréter cette divergence de vue chez les auteurs, et il convient de se rapporter aux conceptions relatives aux rapports du paludisme naturel et de la tuberculose.

La notion d'un antagonisme de la tuberculose et du paludisme est déjà ancienne. BOUDIN, BERENGUER, GRÉE, DRAKE, VÉRI, COLONISO, SHOELIN, JOURDANET, FEUILLET, KIRILLIS ont envisagé une véritable immunité anti-tuberculeuse réalisée par la malaria. Récemment, KYRIASIDIS met en évidence une résistance accrue du paludisme vis-à-vis de la tuberculose.

Mais les observations cliniques ne permettent pas toujours de vérifier cet antagonisme, et avec FREIMANN, STENDEL, LAVERAN, MASSON, ROBIN, LE DANTEC, DOPTER, avec les auteurs algériens CRESPIN, VIALLET, LEMAIRE, DUMOLARD, il semble, au contraire, que le paludisme aggrave la tuberculose. Certains auteurs, cependant, comme MARCHIAFAVA, BIGNAMI, et COLLARI font une distinction entre le tuberculeux qui contracte le paludisme et dont les lésions reçoivent un violent coup de fouet et le paludéen qui fait une tuberculose. Dans ce dernier cas, l'infection rencontre un organisme résistant et reste lentement évolutive.

L'aggravation de la tuberculose par le paludisme d'inoculation confirme ainsi l'action du paludisme naturel.

En réalité, le mécanisme de cette action du paludisme sur la tuberculose est encore plein d'inconnus, et l'uti-

lité de l'expérimentation au cours du paludisme d'incubation s'affirme une fois de plus.

Par la recherche de la fixation du Rouge Congo, nous n'avons pu faire la preuve d'un blocage du système réticulo-endothélial, qui serait susceptible de diminuer les défenses de l'organisme.

Les cuti-réactions à la tuberculine, que nous avons pratiquées chez nos malades, ont toujours été positives, pendant la période fébrile (observation N° 30), plusieurs mois après l'impaludation (observations N°s 25 et 26).

Cette expérimentation ne porte pas actuellement sur un nombre de malades suffisant pour nous permettre de tirer une conclusion.

D'ailleurs, le fait que la cuti-réaction est habituellement négative chez les P.G. rend plus difficile l'interprétation des résultats. Nous devons, en effet, dès maintenant, attirer l'attention sur un point particulier. Les tuberculoses observées au cours du paludisme expérimental évoluent presque toujours sur un terrain syphilitique.

Une symbiose morbide des plus complexes est ainsi réalisée et il est bien difficile de caractériser les interactions sur un même organisme, de la syphilis, du paludisme et de la tuberculose.

CINQUIÈME CHAPITRE

RÉACTIONS TISSULAIRES

Réaction du système réticulo-endothélial.

La réaction du système réticulo-endothélial aux infections parasitaires prend de plus en plus une place importante dans le substratum anatomique des réactions de l'organisme. Un certain nombre de faits permettent de la mettre en évidence.

La splénomégalie est la première manifestation clinique. La rate est, en effet, le seul fragment de ce complexe tissulaire de l'organisme qui soit accessible à l'exploration physique. L'étude de l'histogénèse des mononucléaires a permis de considérer la mononucléose, symptôme habituel du paludisme, comme une manifestation de la réaction du système réticulo-endothélial. Les constatations déjà nombreuses de cellules histiocytaires, dans la circulation périphérique est une preuve nouvelle de l'intervention de ce tissu. Son rôle physiopathologique est encore bien caractérisé par les observations chez les splénectomisés paludéens, de rechutes de paludisme grave, réfractaire au traitement (BENHAMOU). Enfin, la participation du système réticulo-endo-

thélial à la réaction de l'organisme, a été contrôlée anatomiquement, au cours du paludisme anophélien. BIGNAMI, KLOTZ, PRINGAULT, PAISSEAU, et LEMAIRE, font des constatations isolées sur l'imprégnation pigmentaire des cellules endothéliales, des cellules de KUPFFER, mais n'en infèrent pas toujours l'atteinte du système réticulo-endothélial. LÉVY-VALENSI et MONTPELLIER, attirent l'attention sur un véritable blocage du système, observé sur 7 cas de paludisme à forme pernicieuse. Enfin, l'activité chromopexique des cellules d'ASCHOFF a permis à ADLER et RIEMAN d'établir une méthode d'exploration fonctionnelle par la fixation du rouge Congo. TONIETTI, MARIO-MASSIA, LÉVY-VALENSI et MONTPELLIER, NICOLAEV, TAREJEW et POUTCHKOVA, appliquent cette méthode au cours du paludisme anophélien et apportent des résultats qui varient selon le blocage ou l'activation des cellules endothéliales. Mais comme le font remarquer très justement LÉVY-VALENSI et MONTPELLIER, à part le travail documenté de MANAÏ, aucune étude synthétique de toutes ces considérations n'a été faite.

Dans le domaine du paludisme expérimental, la réaction de l'ensemble des cellules d'ASCHOFF n'a pas entièrement échappé aux auteurs. SCHILLING envisage son rôle dans le mécanisme d'action thérapeutique de la malariathérapie. Mais il convient, surtout, de citer les remarquables travaux histologiques des Américains BRUETSCH et MAX BAHR. Tout récemment, SCHREINER et WENDLBERGER, font une étude du comportement du système réticulo-endothélial dans la malariathérapie.

Ainsi ce chapitre nous paraît justifié, en raison du rôle biologique du système d'ASCHOFF, dans les affections parasitaires, en raison des travaux récents qui lui marquent, au cours du paludisme expérimental une place importante dans la réaction de l'organisme.

*
* *

Nous avons voulu réunir l'ensemble des manifestations qui traduisent cette réaction et nous avons envisagé :

Son expression clinique;

Son expression hématologique;

Les résultats de l'exploration fonctionnelle du système;

Le contrôle histologique de cette réaction tissulaire.

*
* *

L'hyperplasie du système réticulo-endothélial au cours du paludisme, s'objective cliniquement par la *splénomégalie*. Certaines particularités de la réaction splénique ont été signalées au cours du paludisme thérapeutique. Dans un ouvrage classique sur le traitement de la paralysie générale progressive par la malariathérapie, GERSTMANN insiste sur l'absence fréquente de splénomégalie au cours de la malaria artificielle. Cette opinion est confirmée par la majorité des auteurs étrangers WAGNER-JAUREGG, WEYGANDT, MUHLENS, KIRSCHBAUM, NONNE; en France, LEROY et MÉDAKOVITCH, FRIBOURG-BLANC, considèrent que l'un des caractères essentiels du paludisme d'inoculation est la réaction très modérée de la rate, qui déborde rarement le rebord des fausses-côtes. L'hypertrophie légère de cet organe, n'est le plus souvent mise en évidence, à la percussion, que par la simple augmentation de l'aire de matité. Cette notion, devenue classique, implique à toute réaction splénique dépassant ces limites, un caractère anormal. C'est ainsi que PAULIAN considère au cours de la malariathérapie une rate un peu volumineuse comme le stigmate d'un paludisme antérieurement contracté. Cependant, A. MARIE,

sur 215 cas, trouve 50 % de splénomégalie importante qui disparaissent 5 ou 6 jours après le traitement quinique.

Il est frappant de constater dans nos observations, une réaction splénique manifeste dans la majorité des cas. En général, la rate reste normale dans la période d'incubation, devient percutable, voire même palpable sous le rebord des fausses côtes dès le premier ou le second accès.

Pendant l'évolution de la période fébrile, la splénomégalie tend à augmenter. C'est dans les cas présentant de nombreux accès, que nous avons rencontré les rates les plus volumineuses (4 travers de doigt au-dessous du rebord des fausses-côtes, au 12^e accès, 5 travers de doigt au 15^e). Cette réaction ne s'accompagne que de peu de manifestations subjectives, parfois légère douleur, pesanteur de l'hypochondre gauche. La palpation, par contre, met souvent en évidence la sensibilité de l'organe. Nous avons ainsi constaté des réactions importantes de la rate, chez presque tous nos malades, impaludés par *plasmodium vivax*, comme par *plasmodium malariae*. Aucun caractère spécifique de la réaction splénique selon la variété de la souche utilisée ne semble pouvoir être noté. En général, le traitement agit favorablement sur ces splénomégalias qui régressent assez rapidement, dans les 8 à 10 jours qui suivent l'arrêt des accès. Aucune séquelle, du moins apparente, ne persiste. Au contraire, lorsque la rate reste percutable, ou diminue de volume moins rapidement, l'existence d'un parasitisme latent est à craindre. Dans tous les cas de récurrence que nous avons observés, la réaction de la rate persistait; elle accompagnait souvent même la simple constatation d'hématozoaires dans le sang malgré l'absence de fièvre et d'autres manifestations.

La disparition de la splénomégalie après traitement, constitue donc un critère clinique de guérison qui n'est pas négligeable.

Au cours du paludisme expérimental, comme du paludisme naturel, l'intégrité de la fonction réservoir de la rate, l'existence de spléno-contraction normale à l'adrénaline objectivent la prédominance de l'hyperplasie réticulo-endothéliale sur la sclérose. S'explique ainsi la régression rapide du volume de cet organe après interruption thérapeutique du paludisme avec des doses médicamenteuses curatives.

La spléno-contraction à l'adrénaline est d'ailleurs utilisée au cours de la malariathérapie pour déclancher les accès, au cours de trop longues incubations, ou de parasitisme latent après arrêt spontané de la fièvre.

Nous avons eu l'occasion d'observer ainsi une réponse manifeste de la rate à l'injection d'extrait surrénal. Chez un malade (observation N° 30), une injection sous-cutanée de cet extrait fut pratiquée pour relever une tension artérielle effondrée le lendemain d'un accès. Dix minutes après l'injection, débute un accès typique avec les 3 stades et une température maxima à 38°6. Selon le rythme de la courbe fébrile, le malade devait rester ce jour-là apyrétique. La contraction splénique a donc mobilisé une quantité suffisante d'hématozoaires et déclanché un accès.

Ainsi au cours du paludisme provoqué, la réaction splénique peut se manifester. Elle objective cliniquement les perturbations du système réticulo-endothélial. Un examen physique journalier qui permet de suivre les modifications volumétriques de cet organe présente un réel intérêt. Il est susceptible de déceler précocement une hypertrophie anormale.

En effet, cette hyperplasie devient dans certains cas tellement importante que *l'éponge vasculaire splénique peut se rompre*.

Cette complication, quoique exceptionnelle, ne doit pas être méconnue.

A l'opposé du paludisme naturel, où *la rupture spontanée* de la rate est rencontrée dans des proportions extrêmement faibles, (un cas sur cent mille pour MANSON BAHK; un sur trois cent mille pour DAVIDSON), il semble, au contraire, que cette éventualité est relativement beaucoup plus fréquente au cours du paludisme d'inoculation. Nous avons pu relever dans la littérature 18 observations où la preuve anatomique a pu être faite. Ce sont les cas d'ALEXANDER, de TROMMER, d'HERMANN, de BACHMANN, d'ADELHEIM, d'HARRIS, de BRUETSCH, de BAHK, de ROBBINS, de CLARK, de BECKMANN, de TWITCHELL, de JUTZ et JACOBI (2 cas), de POLAYES et LEODERER, de JACOBI et HERHOLZ, de DUPREZ, de KUSIAK, de CURRADO.

Enfin, sans apporter d'observations, CANTACUZÈNE signale un cas sur 528 impaludations, HERZIG, un cas, DE ASIS, 2 cas sur 101 impaludations; CLAUDE, 2 cas. Soit en tout 31 cas en 10 ans.

La symptomatologie clinique de ces ruptures de rate est très fruste. Sur 18 observations détaillées un tableau de collapsus cardio-vasculaire fut le plus fréquent. Un syndrome aigu abdominal douloureux, ou un syndrome d'hémorragie interne, n'orienta pas toujours l'examen physique vers l'abdomen. Une seule fois dans le cas de TROMMER, une douleur nette siégea à l'épaule gauche réalisant le signe de KEHR, décrit au cours des ruptures spléniques.

Le diagnostic en est difficile. On ne pense pas à cette éventualité. Dans toutes les observations de la littérature, ce diagnostic n'a été qu'exceptionnellement soulevé.

Dans un cas de BECKMAN, on pensa à une rupture de grossesse tubaire, l'intervention chirurgicale sauva la malade.

Du point de vue étiologique, la majorité des sujets sont du sexe masculin, l'âge s'étend de 34 à 64 ans. C'est la plupart du temps à la suite d'accès assez violents, souvent quotidiens que survient cette complication. Son apparition la plus fréquente se fait vers le sixième ou le septième accès, une fois au quinzième accès (JACOBI et HERHOLTZ).

Des protocoles d'autopsie, il résulte que, dans tous les cas, la rate est augmentée de volume pesant en moyenne de 310 à 425 grammes, une fois 750 grammes. Le tissu splénique est friable, diffluent, nettement ramolli. Les déchirures constatées siègent le plus souvent au pôle inférieur, plus rarement sur la face antérieure ; elles furent signalées deux fois au niveau de la face diaphragmatique. Il est intéressant de noter les altérations fréquentes de la capsule, épaissie, adhérentes, cartilagineuse comme dans l'observation de TROMMER et celle de BRUESCH.

De nombreuses interprétations ont pu être données pour expliquer la pathogénie de ces ruptures de rates.

En premier lieu, sont-elles réellement spontanées, quelle peut être la part du traumatisme ?

On a incriminé l'agitation des délirants, la contracture musculaire brusque au moment du lever, causes déjà invoquées dans certains cas de ruptures spléniques au cours du paludisme spontané. Tel est le cas du paludéen de COLIN, qui présente une rupture de rate en se retournant sur son lit, celui de STONE, par simple contraction musculaire dans un effort. Mais il faut le reconnaître, les impaludés sont souvent au repos et ces conditions

d'apparition ne suffisent pas pour expliquer l'accident. Même si elles devaient intervenir, il faut incriminer encore une fragilité toute spéciale de l'organe.

En second lieu, on a envisagé comme cause le caractère et le nombre des accès fébriles. Mais deux hypothèses surtout sont à retenir : la possibilité d'infection associée ou un état pathologique antérieur de la rate.

Certaines observations plaident en faveur de l'infection associée. Un cas de JACOBI et HERHOLZ relève peut-être d'une étiologie semblable. Les lésions histologiques des organes internes, la présence de nécroses cellulaires étendues font penser à la possibilité d'une association de *plasmodium vivax* et de *plasmodium falciparum*.

Mais on a pu trouver dans le tissu splénique des germes anormaux, des bacilles à gram positif ou des chaînes de streptocoques. Les auteurs peuvent soutenir, dans ces cas, l'association d'une infection microbienne.

Enfin, l'existence d'un état pathologique antérieur de la rate a retenu l'attention. La syphilis, notamment, peut être mise en cause. Dans la paralysie générale, la rate ne présente cependant que peu de modification; son volume est, en général normal; RUDOLPH, sur 50 cas de P.G., trouve des rates pesant moins que normalement. BIGLAND, WATSON, sur 390 cas de P.G. constatent, au contraire, que la rate est dans 97 pour 100 des cas plus volumineuse que normalement et fibreuse.

On a particulièrement décrit dans les observations de rupture de rate des lésions de la capsule. Il existe, en effet, une périsplénite; ce processus fibreux nuit ainsi à l'élasticité de l'organe. L'accroissement du volume de la rate est limité par cette gangue inextensible. A un certain moment, une rupture peut alors se produire. De plus, l'hyperplasie réticulo-endothéliale et la congestion intense de l'organe transforment le tissu en une véri-

table bouillie pulpaire. Cette fragilité et cette mollesse facilitent alors la déchirure.

Ainsi, les lésions de la capsule permettraient, pour certains, d'expliquer la fréquence relative des ruptures de rates au cours de l'impaludation des paralytiques généraux.

On pourrait peut-être envisager également le rôle d'une inaptitude de la rate à se contracter. BENHAMOU a pu observer, chez des tabétiques, l'absence de spléno-contraction adrénalinique, vraisemblablement, en raison d'une atteinte du sympathique par le processus neuro-syphilitique.

Cette véritable « asystolie splénique » favorise peut-être la réplétion sanguine, l'augmentation anormale du volume de la rate, du même coup, sa rupture. Nous soumettons cette hypothèse.

D'ailleurs les observations de rupture de rate au cours du paludisme expérimental dans des affections non syphilitiques ménagent encore toutes les inconnues de cette pathogénie.

Néanmoins, cette étude présente un intérêt pratique. Le cas signalé de guérison par une laparotomie précoce réserve tout espoir.

Un syndrome de collapsus, un syndrome abdominal, des signes d'hémorragie interne doivent faire porter l'attention vers la région splénique. Un diagnostic précis peut permettre une intervention opportune.

*
* *

En regard de cette expression clinique de la réaction du système réticulo-endothélial, il convient d'étudier le *syndrome hématologique*, qui caractérise le paludisme expérimental.

Les aptitudes phagocytaires du système d'ASCHOFF sont nettement représentées par les modifications de l'équilibre des éléments figurés du sang.

Tout d'abord, l'évolution du paludisme d'inoculation entraîne un certain degré d'anémie, assez variable selon les sujets, selon le nombre des accès, selon leur intensité. Cette érythrolyse est d'ailleurs beaucoup plus forte que la simple destruction de globules rouges par le parasite. Ce fait est connu et caractéristique du paludisme naturel. On a incriminé pour l'expliquer la sécrétion d'hémolysine par l'hématozoaire. Et d'ailleurs l'organisme semblerait réagir, la résistance globulaire est plus marquée pendant l'intervalle des accès que pendant la fièvre. Enfin, l'activation de la fonction érythrolytique du système réticulo-endothélial a pu être mise en cause.

Nous avons observé chez tous nos malades un certain degré d'anémie à la fin de la période fébrile. Les chiffres que nous avons cités dans nos observations montrent que le nombre des globules rouges s'abaisse à un taux de 3.400.000 par mm³, environ. Une seule fois, chez le malade N° 30, qui présentait avant l'impaludation un taux de 3.620.000, l'évolution de la fièvre a entraîné une anémie sérieuse de 1.640.000. Ce malade, traité uniquement par 10 grammes de quinine en 5 jours, intramusculaire et *per os* a présenté une poussée érythrocytaire remarquable :

Le 1 ^{er} mai :	1.640.000,
— 5 mai :	3.736.000,
— 7 mai :	4.790.000,
— 9 mai :	7.356.000,
— 15 mai :	2.600.000.

Cette augmentation du nombre de globules rouges n'a été que transitoire. Un traitement anti-anémique a dû être institué. L'action d'un parasitisme persistant fit sa

preuve par une récurrence un mois après l'arrêt des accès.

Au cours de ces anémies, nous n'avons qu'une fois rencontré des formes anormales à l'examen sanguin. Dans l'observation N° 17, de nombreuses hématies à granulation basophiles, un normoblaste pour 4.000 globules blancs furent observés au 15^e accès. Les myélocytes existaient au taux de 0,25 %. Le nombre des globules rouges était alors de 3.400.000. Certains auteurs, comme ROUDNEV, et BESSOVITZOVA signalent l'existence fréquente d'érythrocytes polychromatophiles et avec marbrures basophiles.

Au cours du paludisme expérimental, certains auteurs ont étudié les modifications de la vitesse de la sédimentation globulaire. BENVENUTI signale, d'abord, une vitesse augmentée dans la paralysie générale. Mais pendant la malariathérapie, cette accélération est beaucoup plus marquée et persiste pendant quelque temps. L'état d'anémie en serait la cause.

VADALA aboutit à des conclusions similaires. Avant l'inoculation, la rapidité de la sédimentation est augmentée (20 et 25 minutes au lieu de 4 heures), la viscosité également. Pour WETHMAR Rudolff, ceci se rencontrerait surtout chez des parasymphilitiques présentant un mauvais état général. Pendant les accès fébriles, la vitesse de sédimentation est encore plus grande, mais la viscosité diminue. Après le traitement anti-malarique, le retour à l'état antérieur s'effectue lentement.

Parallèlement à l'érythrolyse on peut noter une diminution des leucocytes qui commence dès la période d'incubation et s'accroît pendant la période fébrile. ROUDNEV et BESSOVITZOVA observent des leucopénies de 1.800 à 2.000 globules blancs par mm³.

On a pu signaler, d'autre part, une *thrombopénie*. Rappelons les recherches d'ONNITZEV qui constate une baisse, du nombre des plaquettes, progressive pendant l'incubation et accentuée pendant la période fébrile. Après traitement à la quinine et au néo-salvarsan, l'augmentation du nombre des plaquettes dépasse au contraire les chiffres normalement enregistrés. Cette constatation est à rapprocher de la plaquettolysé observée au cours du paludisme naturel.

Au total, ces trois éléments habituels de ce syndrome hématologique, l'anémie, la leucopénie, la thrombopénie traduisent une partie de l'activité anormale des trois fonctions phagocytaires du système réticulo-endothélial, la fonction érythrolytique, leucolytique, plaquettolytique.

De même, les modifications de l'équilibre *leucocytaire* ont donné lieu à de nombreuses recherches au cours du paludisme expérimental. Elles peuvent être considérées sous deux points de vue : en fonction de l'accès, en fonction de toute l'évolution fébrile.

LEROY et MÉDAKOVITCH rapportent les conclusions de SCHILLING, JOSSMANN, HOFFMANN, RUBITSCHUNG et VAN DER SPEK, qui constatent que les modifications sanguines traduisent « une affinité particulière de la malariathérapie pour les organes répondant le mieux à la thérapie d'excitation (rate, moelle osseuse, sang) ». Schématiquement, chaque accès produirait ainsi trois phases : une phase de lutte leucocytaire (neutrophiles), une phase de défense (mononucléose), une phase de guérison (lymphocyto-éosinophiles).

De même WINFIELD, sur six cas d'impaludation, observe l'augmentation de la proportion de neutrophiles, immatures filamenteux, selon la gravité de l'accès. Ceci a, d'ailleurs, été signalé dans le paludisme naturel où

l'on rencontre 3 à 4 heures avant l'accès une forte poussée de polynucléaires neutrophile.

Dans nos observations, nous avons pu mettre en évidence cette poussée de polynucléaires neutrophiles, qui précède immédiatement l'accès fébrile.

Exemple: Malade N° 21: 69 % de polynucléaires avant le 7^e accès ; 51 % dans la période intercalaire.

Malade N° 8 : 60 % de polynucléaires avant le 9^e accès ; 52 % en apyrexie.

Lorsque l'on considère les modifications de la formule leucocytaire en fonction de toute l'évolution fébrile, on constate des variations dans le pourcentage des différentes formes leucocytaires.

La leucopénie porte particulièrement sur le nombre des polynucléaires neutrophiles. WINFIELD observe une chute progressive des neutrophiles qui devient très marquée à la fin de l'évolution fébrile. Et même dans certains cas, ce symptôme hématologique atteint toute la série des polynucléaires granuleux.

Il faut rappeler à ce sujet les observations de JACOBSON et ABEL, celles de MEYER d'agranulocytose survenue au cours de la malariathérapie. Ces cas présentaient des taux de polynucléaires de 5 et 6 %.

Sans rencontrer pareille éventualité, nos malades ont atteint parfois un pourcentage assez faible de polynucléaires. Nous ne constatons, par exemple, dans la formule leucocytaire de la malade N° 10 à son 12^e accès que 10 % de polynucléaires neutrophiles.

Enfin, il est fréquent de noter dans le paludisme d'inoculation, un certain degré d'*éosinophilie*. Mais il faut être prudent dans son interprétation. TINEL étudiant la variation de la formule leucocytaire, au cours des maladies mentales, a montré la fréquence de l'*éosinophilie* symptomatique de réaction du système neuro-

végétatif et test d'intoxication chronique. Cette éosinophilie peut se rencontrer chez les P.G. non impaludés.

Les modifications les plus caractéristiques sont la *lymphocytose* et la *monocytose*.

POUR CORRADI, ces altérations sont le premier symptôme décelable. Elles précèdent l'apparition de la fièvre, la découverte de l'hématozoaire dans le sang, l'établissement de la splénomégalie. « Elles sont caractérisées par une lymphocytose au début, et par une monocytose, élément constant de la période fébrile, qui persiste en dépit des influences mal connues qui font varier en plus ou en moins la proportion des autres formes leucocytaires. »

Chez notre malade N° 15, nous avons mis en évidence après le premier accès, une lymphocytose de 24,75 % contre 8,25 % seulement de mononucléaires.

La malade N° 10, qui présentait 5 % de monocytes avant l'inoculation, atteignit, au 12^e accès, un pourcentage de 39,5 % de monocytes.

Pendant la période apyrétique qui suit l'interruption thérapeutique ou l'arrêt spontané des accès, la lymphocytose réapparaît. L'évolution se fait alors progressivement vers une formule de guérison avec polynucléose et souvent éosinophilie.

Nous avons, à ce propos, suivi l'évolution de la formule leucocytaire d'un malade qui a présenté un arrêt spontané de la fièvre :

Au dernier accès la formule est :

Le 23 novembre :	Poly	66 %
	Eosino	1 %
	Lympho	25 %
	Mono	8 %

Pendant l'apyrexie :

Le 1 ^{er} décembre :	Poly	65 %
	Eosino	1 %
	Lympho	30 %
	Mono	4 %
Le 2 décembre :	Poly	51 %
	Eosino	2 %
	Lympho	35 %
	Mono	12 %
Le 19 décembre :	Poly	74 %
	Eosino	3 %
	Lympho	15 %
	Mono	8 %

Cette dernière formule peut être considérée comme une formule de guérison avec polynucléose et éosinophilie. Cependant, ce malade fit une récurrence le mois suivant.

Au total, nous avons pu observer, avant l'accès, une poussée de polynucléose neutrophile, une baisse manifeste de ces éléments pendant l'apyrexie intercalaire, accentuée de plus en plus au cours de l'évolution du paludisme d'inoculation. La mononucléose est souvent précédée par une lymphocytose au début. Après le traitement, la lymphocytose et l'éosinophilie persistent jusqu'à la disparition totale des parasites. Mais la formule leucocytaire ne saurait à elle seule constituer un test de guérison.

*
* *

Etant donné la valeur de cette réaction du système d'ASCHOFF, nous avons pensé que l'exploration fonctionnelle de ce système, au cours du paludisme d'inoculation, devait présenter un certain intérêt. Nous avons ap-

pliqué la méthode d'ADLER et REIMANN au rouge Congo (1).

Au cours du paludisme naturel, LÉVY-VALENSI et GILLE ont mis ainsi en évidence une insuffisance fonctionnelle du tissu réticulo-endothélial pendant des accès palustres, un abaissement du taux rétentionnel pendant le traitement.

Nous avons pratiqué l'épreuve du rouge Congo chez deux malades.

Observation N° 30	Avant l'impaludation, taux	75 %
	au cours de la pér. féb.	67 %
	après traitement quinqué	66 %
(2) Observation N° 32	Avant l'impaludation, taux	56 %
	au cours de la pér. féb.	60 %

Les variations trop faibles de ces taux rétentionnels ne nous permettent pas de tirer une conclusion. Nous pouvons simplement noter chez deux malades l'absence de blocage du système réticulo-endothélial.

Ces constatations sont à rapprocher de celles de TAREJEW et POUTCHKOVA qui signalent dans le début d'un paludisme aigu un taux rétentionnel bas, traduisant une suractivité du système réticulo-endothélial. Au contraire, l'indice élevé se rencontre dans les cas où existent des lésions chroniques paludéennes.

(1) La technique est la suivante: on pratique une injection intra-veineuse de 12 cc d'une solution de Rouge Congo à 1 % et on dose la matière colorante dans le sérum par la méthode colorimétrique 4 et 60 minutes après l'injection. Le degré de rétention du colorant est mesuré au moyen d'un coefficient qui exprime le pourcentage du colorant encore présent dans le sang après 1 heure. La quantité existante après 4 minutes étant considérée comme le taux initial. Chez les sujets normaux, le coefficient varie entre 50 et 70 %.

(2) Cette observation toute récente n'est pas rapportée dans nos documents cliniques.

*
* *

Enfin, il est intéressant de préciser *anatomiquement*, la participation du système d'ASCHOFF à la réaction de l'organisme. Mais l'étude histologique de cette réaction, n'a donné lieu qu'à de rares travaux. Les observations anatomo-pathologiques des auteurs sur des paralytiques généraux décédés au cours de traitement, portent tout particulièrement sur les modifications de la méningo-encéphalite syphilitique, mais négligent cet autre aspect du problème. Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un travail remarquable fait par un anatomo-pathologiste américain, BRUETSCH, sur l'histo-pathologie du paludisme thérapeutique. Nous tenons à en donner un aperçu succinct.

BRUETSCH, en 1927, avait déjà montré la réaction du système réticulo-endothélial et l'avait considérée comme un des facteurs responsables de l'effet bienfaisant du paludisme thérapeutique dans la paralysie générale. Mais, jusqu'à cette époque, aucune description des cellules d'ASCHOFF n'a été bien précisée au niveau du système nerveux.

Quel tissu mésodermique peut, au niveau du cerveau, répondre à l'action de l'hématozoaire au même titre que le tissu histiocytaire des viscères abdominaux ? Tel est le problème,

KUBIE et SCHULTZ, à l'aide de colorants supra-vitaux, ont réussi à déceler la présence de cellules d'ASCHOFF dans le système nerveux central. Ils trouvèrent, ainsi, de jeunes monocytes, dispersés parmi les cellules tapissant l'arachnoïde. Dans la gaine des vaisseaux péricrâniens et dans les gaines périvasculaires de la substance cérébrale des clasmatocytes furent rencontrés.

BRUETSCH s'est proposé de vérifier ces observations au cours du paludisme thérapeutique. Il a pratiqué ses

recherches histologiques sur un sujet syphilitique, non paralytique général, mort de rupture de rate au cours du traitement malarique, et sur plusieurs P.G. décédés pendant l'évolution fébrile. Dans le premier cas, l'examen du système nerveux a permis de préciser l'action de la malaria, sans être gêné par les lésions un peu spéciales de la paralysie générale. Il définit ainsi les termes qu'il utilise :

Les cellules du système réticulo-endothélial sont, au niveau de la rate ou du foie, des histiocytes réticulaires, au niveau du tissu conjonctif, des histiocytes ou macrophages tissulaires, dans la circulation sanguine des histiocytes ou macrophages sanguins.

On peut dégager de son étude, trois parties importantes :

1° La réaction du tissu réticulo-endothélial au niveau des organes, qui le contiennent spécifiquement : la rate, le foie, la moelle osseuse, le ganglion lymphatique.

2° La réaction des histiocytes tissulaires, au niveau du système nerveux et du tissu conjonctif de tous les autres organes.

3° L'étude particulière des éléments libres dans la circulation sanguine des organes internes et de la périphérie.

*
* *

1° C'est au niveau de la rate, du foie, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques que la réaction histiocyttaire est la plus intense. L'altération des cellules réticulaires, leur transformation en macrophages fortement phagocytaires réalisent dans ces organes une véritable néoformation de tissu macrophagique.

Deux éléments cellulaires caractérisent la réaction *splénique*. Une première cellule du type clasmatocti-

que, vacuolée et chargée d'enclaves pigmentaires dérive de la cellule réticulaire du stroma splénique.

Un deuxième élément de même caractère, mais sans aucune surcharge de pigment tire son origine de l'histiocyte, du revêtement des capillaires sinusoides. Ces deux éléments se rencontrent dans le système veineux de la rate.

Au niveau du *foie*, les cellules de KUPFER, sont fortement « activées ». Mais, de plus, les histiocytes fixes des capillaires sinusoides, intertrabéculaires se transforment en cellules de KUPFER qui demeurent sur place ou sont emportées dans la circulation comme histiocytes sanguins. Ainsi, la multiplication des cellules de KUPFER ne se fait pas par divisions cellulaires.

La plupart des cellules réticulaires des *ganglions lymphatiques*, sont transformés en volumineux macrophages, dans une proportion de 15 par champ microscopique. Mais l'activité phagocytaire n'est pas aussi intense qu'au niveau de la rate, peu d'enclaves pigmentaires ou parasitaires ne sont à noter.

Dans la *moelle osseuse*, les variations sont plus difficiles à interpréter. Le trait caractéristique est l'apparition de grosses cellules macrophagiques. Les myélocytes et les mégakariocytes de la moelle ne présentent pas de modifications.

Ainsi la réaction du système réticulo-endothélial est des plus marquées dans ces différents organes. L'histiocyte réticulaire de la pulpe splénique peut servir pour préciser le degré de l'activité du système. BRUETSCH compare cette réaction au paludisme, à celle qui résulte d'infections diverses : streptococcie, tuberculose. Dans tous ces cas, une réaction tissulaire du type monocyttaire se produit, mais n'est comparable en aucun cas à celle qui résulte de l'action de l'hématozoaire. No-

tamment, cette véritable néoformation de tissu macrophagique dans ces organes, n'a jamais été rencontrée.

*
**

2° Mais l'action du paludisme d'inoculation dépasse le cadre des cellules types d'ASCHOFF. On peut observer des réactions histiocytaires dans le *tissu mésodermique des différents organes*.

Système nerveux. — Le plus intéressant à étudier est certes le système nerveux. Les modifications tissulaires les plus marquées se rencontrent au niveau des leptoméninges. A ce niveau, l'altération de deux types de cellules mésodermiques permet de vérifier les observations de KUBIE et SCHULTZ.

a) Les cellules bordantes de l'*arachnoïde* sont normales quoique au contact immédiat d'hématozoaires en plusieurs points. A côté d'elles, se distinguent nettement les cellules phagocytaires mononucléaires. Le tissu histiocytaire est fortement coloré et les cellules « excitées » atteignent un taux de 4 à 6 % par champ microscopique. Quelques formes jeunes de parasites enclavées s'opposent aux formes mûres directement au contact des cellules bordantes de l'*arachnoïde*.

Des globules rouges parasités et à l'occasion, des histiocytes tissulaires, qui ont émigré de la travée arachnoïdienne se trouvent à l'état libre dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Dans la *pie-mère* les régions richement pourvues en petits vaisseaux sanguins sont devenues des centres de grande prolifération histiocytaire. Alternant avec ces cellules macrophagiques, les globules rouges parasités et des schizontes à l'état libre ont traversé la mince paroi des vaisseaux *pie-mériens*.

Au niveau de la *dure-mère* l'examen permet de reconnaître la cellule bordante et le fibroblaste, qui n'ont subi aucune modification. Enfin, à ce niveau, des histiocytes au nombre de 4 à 6 par champ sont « suractivés ». Quelques-uns ont l'apparence des polyblastes, histiocytiques, de MAXIMOW, constituant de véritables « macrophages inflammatoires ». Ainsi, la *Lepto-méninge* présente une réaction des plus violentes et BRUETSCH peut parler de « *méningite macrophagique* ».

b) Contrastant avec le nombre considérable de macrophages des méninges, le tissu conjonctif de la substance cérébrale ne présente qu'une faible réaction. « L'excitation cellulaire » et la néoformation de phagocytes dans les gaines adventices du cortex sont beaucoup moins marquées que dans la plupart des tissus conjonctifs des organes internes.

Les histiocytes « activés » péri-vasculaires sont plus nombreux dans la substance blanche sous-corticale, dans le striatum, dans le pont, que dans le cortex.

Mais en dehors des macrophages péri-vasculaires, aucune modification n'est constatée au niveau de la Microglie. Or, dans les années précédentes, ce tissu a pu être rattaché au système réticulo-endothélial (de ASNA). Les auteurs espagnols établirent avec évidence que les cellules microgliales sont des éléments phagocytaires du cerveau. Il est probable que des erreurs de technique ont entraîné la constatation d'enclaves dans ces cellules microgliales. A ce propos, BRUETSCH signale la fréquence de dépôt pigmentaire dû au formol et qui serait identique au pigment malarique. Le paludisme ne présente pas, en réalité, un stimulus suffisant pour modifier la microglie. RUSSEL, par une ponction aseptique, a pu constater que les cellules microgliales atteignaient alors le stade de cellule ronde phagocytaire. On peut se

demandeur si la méthode de DUCOSTÉ, par l'impaludation intra-cérébrale, n'a pas une action mécanique identique.

Autres organes. — Au niveau de tous les *autres organes* on peut déceler un certain degré d'activité histiocytaire relevant de la présence de globules rouges parasités et de jeunes hématozoaires échappés de fines parois vasculaires à travers les tissus. Dans les septa alvéolaires du *poumon*, les cellules mésodermiques péri-vasculaires sont transformées en des éléments ressemblant à de petits ou moyens macrophages. Cependant, les histiocytes chargés de particules anthracosiques sont incapables d'altérations nouvelles, sous l'action de l'hématozoaire. Enfin, même le *tissu graisseux* sous-cutané est enrichi de macrophages tissulaires.

*
**

3° L'étude des éléments cellulaires trouvés dans la circulation générale permet de préciser certains points.

Rappelons d'abord, que, dans certains cas de paludisme anophélien sévère, des cellules histiocytaires ont été trouvées dans la circulation périphérique. (SLOT, DE MAZZA, ARROYABE). Mais si l'on compare le contenu des vaisseaux de la peau et du tissu sous-cutané avec celui des organes internes, il semble évident que les images microscopiques du sang périphérique ne représentent que de loin les phénomènes intra-vasculaires des organes internes.

Deux éléments cellulaires attirent l'attention dans la circulation interne : les histiocytes et les cellules rondes basophiles. Quelques faits permettent de préciser l'origine des histiocytes sanguins. Ces éléments cellulaires ont, dans chaque organe, des caractères propres et sont, à quelque degré, au moins d'origine locale. Ainsi, sous

les conditions pathologiques, une cellule endothéliale, non histiocytaire, d'un capillaire cérébral, peut être l'origine de phagocytes endothéliaux intra-vasculaires. Entre les cellules histiocytaires de revêtement des capillaires sinusoides, de la rate et du foie, et les cellules endothéliales communes, il existe des formes de transition qui peuvent simplement acquérir à l'état pathologique des propriétés histiocytiques. D'ailleurs, des caractères primordiaux distinguent ces cellules. La cellule endothéliale histiocytaire du capillaire du foie prend la couleur basique dès le premier stade de son « excitation » et devient phagocytaire, sur place, sans migration. Au contraire, la cellule endothéliale d'un capillaire cérébral, même fortement « excitée », ne prend que faiblement le colorant et surtout ne présente une activité phagocytaire que lorsqu'elle est complètement détachée de l'endothélium vasculaire et libre dans la circulation.

Ainsi, sont précisées la réaction des cellules-types d'ASCHOFF et celle des éléments endothéliaux, qui peuvent, à l'occasion, acquérir des propriétés phagocytaires.

Au niveau du foie, des surrénales, des reins un deuxième élément circulant est caractérisé par la *cellule ronde basophile*. Celle-ci dérive de la cellule mésenchymateuse indifférenciée, de caractère embryonnaire. Elle peut se rencontrer à différents stades de maturité et présente des propriétés hémocytoblastiques.

*
* *

En conclusion, ces recherches apportent quelques notions dignes d'intérêt.

Sous l'action du paludisme d'inoculation, l'organisme réagit par une activité phagocytaire intense. Le système réticulo-endothélial-type subit une forte modification

histologique et entraîne au niveau du foie, de la rate, de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques une véritable néo-formation de tissu macrophagique. Les éléments histiocytaïres du tissu conjonctif de tous les autres organes réagissent identiquement. La méthode de la coloration vitale et supra-vitale permet de mettre en évidence une réaction histiocytaire intense des leptoméninges et, à l'occasion, la transformation des cellules endothéliales communes de certains capillaires en éléments phagocytaïres.

Il résulte en premier lieu de cette action de l'hématozoaire sur le système nerveux une modification profonde de la perméabilité méningée. Physiologiquement, un parallèle existe entre l'activité des cellules endothéliales et leur perméabilité. Une telle activité tissulaire peut donc entraîner au cours du paludisme expérimental une augmentation importante de cette perméabilité méningée. De plus, BRUETSCH attribue une grande importance aux modifications de l'endothélium des capillaires du cortex cérébral. Enfin, il faut reconnaître que l'activité phagocytaire obtenue dans tout l'organisme est une réaction des plus favorables. Il semble improbable qu'un agent infectieux, autre que l'hématozoaire, puisse être capable de modifier le tissu mésodermique à un tel degré d'intensité, avec peu, ou le plus souvent, aucun dommage pour le tissu parenchymateux.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — **Les Réactions humorales.**

CHAPITRE II. — **Manifestations de l'Immunité.**

CHAPITRE III. — **Traitement du Paludisme
d'Inoculation.**

PREMIER CHAPITRE

LES RÉACTIONS HUMORALES

ÉVOLUTION DE LA RÉACTION DE HENRY.

L'étude de la réaction de HENRY, à l'occasion du paludisme d'inoculation, permet de suivre rigoureusement les modifications humorales et apporte ainsi un nouvel argument d'ordre expérimental à l'ensemble des travaux parus sur cette question. Cet intérêt d'ailleurs n'a pas échappé aux auteurs.

LE BOURDELLES, LIEGEOIS et CHABRELIE, puis CHABRELIE dans sa thèse, ont rapporté, en 1928, le résultat de leurs recherches sérologiques dans la malaria provoquée. Six malades purent être examinés, 30 réactions furent pratiquées.

Avant l'inoculation, la réaction était négative; elle se développait régulièrement, augmentait souvent d'intensité avec la progression de l'infection. Chez 4 sujets, elle devint positive vers le 9^e ou 10^e accès, 18, 21, 36 et 38 jours après l'impaludation. Chez 3 malades examinés après une courte période de quininisation, elle montrait, sous l'influence du traitement une tendance à la négativation.

CHORINE a pratiqué en série, la réaction de Henry, chez les P.G. impaludés. La réaction était constamment négative avant l'inoculation. Cet auteur trouve la mélanofloculation positive avant le premier accès, 3 à 4 jours après l'impaludation. La floculation se précise jusqu'au 6^e ou 7^e accès où elle atteint son maximum. Une surfloculation dans l'eau distillée apparaît dès le 4^e ou 5^e accès. La ferro-réaction n'est positive qu'après le 4^e accès, atteint son maximum au 7^e accès, son évolution ultérieure est parallèle à celle de la mélanofloculation. Après traitement, la réaction de Henry ne se modifie pas pendant 10 jours puis tend progressivement vers la négativation qui apparaît 30 ou 50 jours après le début du traitement.

Récemment, LACOUR étudie dans un travail d'ensemble sur la réaction de Henry, l'évolution de la mélanofloculation et de la ferro-floculation sur 5 cas de P.G. impaludés dans le service de LÉPINE. La réaction reste négative pendant l'incubation et devient assez rapidement positive au 5^e, 6^e ou 7^e accès. La négativation s'est produite dans 2 cas, 33 et 37 jours après l'arrêt de la fièvre sous l'action de la quinine; 22 et 24 jours après le début d'un traitement de consolidation au stovarsol. Les autres malades n'ont pas été suivis plus de 17 et 27 jours, après l'arrêt des accès.

De même LE BOURDELLÈS et A. FRIBOURG-BLANC, chez 9 malades, constatent qu'il y a précession des accès fébriles sur l'apparition de la floculation. Celle-ci survient après un nombre variable d'accès, de 2 à 10. De plus, 6 de leurs malades avaient été impaludés et traités régulièrement, de 8 mois à 7 ans auparavant; leur mélanofloculation était négative. Enfin, 2 malades inoculés 5 et 10 mois plus tôt avaient une réaction faiblement positive qui s'est rapidement négativée au bout d'un mois.

En Décembre dernier, KOCH et WOHWINKEL, sur 21 cas de paludisme d'inoculation, constatent que la réaction devient positive au 7^e accès. La réaction se négative 8 ou 10 jours après l'arrêt de la fièvre par un traitement quinquique, dans 100 % des cas.

Il résulte de l'ensemble de ces travaux, que, au cours du paludisme d'inoculation, la réaction de Henry est *toujours positive* à un moment de l'évolution: les diverses statistiques que nous venons de citer, totalisent 51 malades, avec une proportion de résultats positifs de 100 % qui affirment la valeur de cette réaction.

La date de l'application d'une réaction positive et celle de sa négatation, varient peu selon les auteurs. Pour CHORINE seul, la réaction est positive avant la venue des accès. Enfin, pour tous ces auteurs, sauf KOCH et WOHWINKEL la négatation après traitement se produit après un délai assez prolongé.

Dans le service de notre Maître, M. le Professeur RAYNAUD, ALCAY, CARTOIR et MARILL se sont attachés à cette question et ont expérimenté sur 14 malades (obs. 1 à 14 de notre étude). Nous avons pu suivre ultérieurement un certain nombre de ces cas, et contrôler la négativité de la réaction, longtemps après le traitement.

Les conditions d'examen sont toujours restées les mêmes:

a) — sang prélevé sur un malade à jeun;

a) — technique invariable malgré les modifications conseillées dernièrement par Henry (alcalinisation de l'eau et formolisation des témoins).

La méthode d'examen à laquelle nous avons eu recours fut celle antérieurement publiée par Henry, à savoir: réaction sur 5 tubes, 3 tubes de réaction, 2 tubes témoins.

- 1^{er} tube (réaction): sérum 0 cc. 2.
suspension de mélanine diluée au 1/10^e dans de
l'eau bidistillée: 1 cc.
- 2^e tube (réaction): sérum 0 cc. 3.
suspension de mélanine diluée au 1/20^e dans de
l'eau bidistillée: 0 cc. 9.
- 3^e tube (témoin): sérum 0 cc. 2.
eau bidistillée: 1 cc.
- 4^e tube (réaction): sérum 0 cc. 2.
eau distillée salée à 3/100^e: 1 cc.
- 5^e tube (témoin): sérum 0 cc. 2.
eau distillée salée à 3/100^e: 1 cc.

La suspension de mélanine nous fut adressée toute titrée par le D^r HENRY. On procède à la lecture de la réaction un quart d'heure après avoir retiré les tubes de l'étuve où on les a maintenus à 37° pendant 2 heures 3/4.

Onze malades ont été suivis pendant l'évolution du paludisme, et 6 d'entre eux longtemps après le traitement. La réaction avant l'impaludation a toujours été négative, sauf chez 2 malades, l'un sans antécédents palustres mais ayant passé de nombreuses années dans le Tell algérien. Encore que ce fait mérite examen (voir obs. n° 6), puisque, ultérieurement aux 2^e, 3^e et 6^e jours après l'inoculation, la réaction s'est montrée négative. L'autre (obs. n° 20) indigène, ancien paludéen, qui d'ailleurs a présenté toutes les anomalies de l'évolution fébrile habituelles en pareil cas.

Suivant un schéma général qui n'a pas souffert d'exceptions, nous pouvons dire que *la floculation est apparue à un degré de plus en plus marqué à mesure qu'évoluait l'affection inoculée. Nous l'avons vue atteindre même le stade de la surfloculation dans 3 cas, pour dimi-*

nuer d'intensité et finalement disparaître sous l'effet du traitement.

Voici les résultats obtenus, chez un de nos sujets (obs. n° 26); le schéma général de l'évolution de Henry fut:

avant l'inoculation: réaction négative;

au 3^e accès: réaction positive;

20 jours après traitement: négativation;

4 mois après: réaction négative.

Chez nos malades, au total, la réaction s'est montrée positive, dans le cas d'inoculation intra-veineuse:

13, 14, 23, 35, 36, 39, 51 jours, après l'inoculation.

1, 8, 15, 37 jours après l'apparition des premiers hématozoaires, dans le sang périphérique.

5, 9, 10 jours après; 1 jour, 3 jours avant le premier accès.

4, 17 jours avant la constitution de la splénomégalie.

Dans le cas d'inoculation sous-cutanée:

10, 24, 62 jours après l'inoculation.

35 jours après; 6 jours avant l'apparition des hématozoaires.

12, 35 jours après; 10 jours avant le premier accès.

28 jours après; 19 jours avant la splénomégalie.

Ainsi, nous avons pu, dans plusieurs cas, vérifier les constatations de CHORINE, puisque nous avons obtenu une mélando-floculation positive 1 jour, 18 jours, avant le premier accès et même 6 jours avant que nous eussions mis en évidence le parasitisme globulaire pendant la période d'incubation. La réaction de Henry semble ainsi comporter *un intérêt diagnostique*.

Enfin, suivant la voie d'inoculation, il ne semble pas qu'il existe de différence entre les délais d'apparition et la positivité de la réaction.

De plus, la réaction de Henry permet de surveiller l'évolution du paludisme. Il semble, en effet, se manifester un certain parallélisme entre l'évolution de l'infection et l'intensité de la mélando-floculation. C'est au cours de 3 cas où les accès furent intenses et nombreux que nous avons obtenu des surfloculations. Dans un 4^e cas, ce phénomène fut conditionné par une très longue évolution et un parasitisme persistant. Au contraire, les courtes séries d'accès plus modérés n'ont entraîné que des floculations plus légères.

Autre fait: une malade (obs. n° 9), est traitée. Le Henry se négative progressivement. On interrompt toute thérapeutique. Une rechute survient. Dans les quelques jours qui suivent, la floculation est plus massive.

La réaction de Henry permet aussi le contrôle de la guérison du paludisme d'inoculation sous l'action des médicaments anti-malariques.

Le Henry s'est négativé:

4, 56, 98, 116 jours après le début du traitement anti-malarique.

1, 47, 90, 114 jours après que la température fut tombée à 37°.

37, 68 jours après la disparition des hématozoaires.

Un certain nombre de malades ont pu être suivis pendant une longue période après l'arrêt de la fièvre. La réaction de Henry s'est ainsi montrée négative, 2 ans après l'inoculation pour 3 malades (l'un d'entre eux, hospitalisé, est resté en surveillance constante). Trois autres sujets sont restés sous contrôle pendant un an, 6 mois, 4 mois et ont toujours présenté une réaction négative.

Il paraît exister un rapport entre l'importance de la thérapeutique et le degré de la floculation:

Malade traité énergiquement: Henry rapidement et définitivement négatif: observation n° 8: traitement: 23 gr. de quinine; 0 gr. 45 de plasmochine; 19 gr. de stovarsol. Apyrexie depuis 22 mois; le Henry se négative en 56 jours sans modification depuis lors. Les recherches d'hématozoaires sont bien entendu constamment négatives.

Malade traité de façon insuffisante: le Henry se négative lentement et parfois reste subpositif.

Observation n° 4: traitement total: 0 gr. 60 de plasmochine; 7 gr. de quinine. Négativation en 116 jours.

Observation n° 6: traitement total: 21 gr. de quinine; 0 gr. 20 de plasmochine; 30 jours après le début du traitement nous trouvons encore des hématozoaires. Le Henry se négative en 98 jours.

Lorsque le paludisme est traité par des doses suffisantes, la réaction de Henry reste définitivement négative.

Nous nous basons sur cet ensemble de faits pour accorder une grande valeur à la réaction de Henry.

*
**

Mais, de plus, l'expérimentation au cours du paludisme d'inoculation peut apporter une contribution intéressante à l'étude des *facteurs qui conditionnent* la réaction.

LE BOURDELLES et FRIBOURG-BLANC ont recherché notamment s'il existait une relation entre le développement de la malaria d'inoculation et les modifications physico-chimiques du sang. Ces auteurs s'appuient sur les recherches antérieures, relatives aux variations des protéines du sang, au cours du paludisme: augmentation des globulines, et abaissement du quotient sérine-globuline.

R. GILLE a déjà insisté sur les conditions physico-chimiques de la réaction de Henry. Pour lui, la mélanine serait un réactif contenant une combinaison ferrique, qui fortement hydrolysée, mettrait en liberté l'hydrate de fer colloïdal. La réaction de Henry deviendrait, dans ce cas, une simple floculation entre colloïdes de signes contraires, le sol d'hydrate ferrique étant électro-positif, dans les conditions de l'épreuve, l'euglobuline constituant l'émulsoïde négatif.

LE BOURDELLES constate une perturbation assez notable de l'équilibre protéique, avec abaissement du taux de la sérine et augmentation de celui de la globuline. Le quotient protéique s'est abaissé. Mais les rapports de la mélano-floculation et de l'équilibre protéique lui paraissent rester très imprécis.

Ainsi, la conception biologique du mécanisme de la réaction conserve encore ses droits.

En outre, la réaction de Henry, parce qu'elle traduit des modifications humorales profondes, aide à préciser le rôle du paludisme expérimental. LE BOURDELLÈS conclut ainsi, qu'en raison de l'hypersensibilité endogénique de l'impaludé, l'infection paludéenne provoquée est un puissant agent de choc.

Nous avons recherché, chez quelques-uns de nos malades, les modifications du taux des protéines du sang, et n'avons obtenu, comme on peut le noter à la lecture de nos observations, que des variations négligeables.

Enfin, la recherche de la réaction de Henry, au cours de la période fébrile, permet de contrôler rigoureusement certains de ses caractères particuliers. En premier lieu, la *surfloculation* des sérums en présence d'eau distillée peut être obtenue. CHORINE constate ces faits après le 4^e ou 5^e accès. Dans 4 cas, nous avons observé la surfloculation du 7^e au 11^e accès; dans un cas de ré-

sistance thérapeutique, au 13^e accès, malgré un traitement de 11 gr. 50 de quinine. Dans un 4^e cas, le malade a présenté un amortissement spontané des accès, et une surfloculation s'est montrée 63 jours après l'impaludation. A ce moment, la température oscillait autour de 38° (dans le sang: une forme moyenne par champ de goutte épaisse). Ce dernier cas semble montrer qu'une surfloculation ne dépend pas seulement de l'intensité des accès, mais aussi de la longue évolution et de la persistance de l'infection.

Enfin, LEROY, CHORINE et MEDAKOVITCH ont vérifié chez les P.G. inoculés la négativation du Henry pendant l'accès. Sur 5 cas, 2 de leurs sujets présentent une réaction subpositive.

Nous avons pratiqué cette recherche chez plusieurs de nos malades: la réaction est restée positive au cours d'accès. Ainsi, au 4^e accès (obs. n° 26) pendant le stade du frisson nous obtenons:

++.++.0 — +.0

A la température de 41°3, la réaction est encore positive:

++.++.0 — +.0



Le contrôle de la réaction de Henry est, certes, un problème à l'ordre du jour. Tout dernièrement, MEERSEMAN et LACOUR rapportaient des pourcentages éloquentes de réactions positives chez les paludéens, négatives chez les non paludéens.

L'étude de l'évolution du Henry au cours du paludisme d'inoculation constitue donc une vérification expérimentale de la valeur de la réaction. Nous pouvons ainsi conclure, à ce sujet:

1° La réaction est *positive* dans 100 % des cas de paludisme d'inoculation.

2° Elle devient positive au début de la période fébrile, mais quelquefois précède le premier accès et même l'apparition de l'hématozoaire dans le sang, pendant la période d'incubation. Sa valeur diagnostique est donc indiscutable.

3° L'intensité de la floculation reste en rapport constant avec l'évolution et le degré de l'infection, sa diminution avec l'importance de la thérapeutique.

4° La réaction permet le contrôle de la guérison : sa négativation en constitue un test de valeur.

Enfin, en l'absence actuellement de réaction sérique permettant de déceler des anti-corps paludéens, en l'absence dans les affections parasitaires « d'immunité vraie », la réaction de Henry peut du moins dépister un paludisme latent et larvé, donc une « prémunition », ce qui n'est pas de moindre importance dans l'étude du paludisme expérimental.

CHAPITRE II

MANIFESTATIONS DE L'IMMUNITÉ DANS LE PALUDISME EXPÉRIMENTAL.

Au cours de notre étude clinique du paludisme expérimental, nous avons invoqué à plusieurs reprises, le facteur « *immunité* » pour interpréter quelques-uns des caractères évolutifs.

Mais il convient tout d'abord de définir les termes et d'en dégager la signification.

Le caractère de l'immunité, dans les affections à protozoaires comme le paludisme, est tout à fait spécial. SERGENT, PARROT, DONATIEN et LESTOQUARD ont bien précisé cet état sous le nom de « *prémunition* ». Correspondant à d'autres dénominations, telles qu'« *immunité relative* » ou « *immunité de surinfection* » ou encore « *immunité-tolérance* », le terme de *prémunition* a une signification rigoureuse. Il se définit: *un état réfractaire de l'organisme, contemporain de l'infection et cessant avec elle.*

Nous avons envisagé, selon cette conception, les manifestations cliniques et biologiques de la « *prémunition* » au cours du paludisme expérimental.

*
* *

Trois éventualités peuvent relever d'une prémunition chez l'inoculé:

- 1° L'échec de l'inoculation.
- 2° L'évolution anormale du paludisme.
- 3° L'arrêt spontané des accès.

*
* *

1° *L'échec de l'inoculation* est d'observation courante lors des *réimpaludations*. CUBONI et MILANI, pratiquant 56 réinoculations, chez 28 sujets, obtiennent un pourcentage de 21,4 % de résultats nuls.

CIUCA, BALLIF et VIERU donnent la preuve expérimentale de cette résistance à l'infection. A la suite d'inoculations répétées de sang virulent (tierce bénigne de passage), ils arrivent à conférer une immunité contre cette souche de *Plasmodium Vivax*, dans 100 % des cas. Cette immunité résiste même à une transfusion de 65 à 200 cc. de sang parasité par la même souche de *Plasmodium Vivax*. (Notons, à ce sujet, que EUSTATZIU et IONESCO pensaient que la transfusion massive ne rencontrait jamais de résistance). Enfin, 67 % de leurs malades sont encore réfractaires à une inoculation d'épreuve d'une autre souche de *Plasmodium Vivax* (paludisme spontané). Tout récemment, ces auteurs ont montré que cette immunité persistait encore lorsque le virus de la même souche était transmis par l'intermédiaire d'anophèles.

De même, des inoculations répétées de sang virulent de fièvre quarte confèrent une immunité dans 75 % des cas.

Enfin, il n'existe pas d'immunité croisée entre les trois souches de parasites.

Ainsi, l'état réfractaire de l'organisme, après une première inoculation et malgré un traitement anti-malarique, est un fait bien établi.

Or, *l'échec de primo-inoculations* a été signalé par de nombreux auteurs: GERSTMANN observe 5 à 6 % d'insuccès; KIRSCHBAUM, 10 %; NONNE, 5 %; CARDILLO, 15%. Sur 1.168 paralytiques généraux, JAMES se heurte à 18 % d'échecs, quelle que soit la méthode de transmission, directe ou anophélienne. Les pourcentages deviennent beaucoup plus élevés dans les pays d'endémie palustre. VAN LOOR et KIRSCHNER constatent que les indigènes des Indes Néerlandaises résistent à l'infection provoquée. En Roumanie, IONESCO trouve 44 % de résistance chez les paysans et 10 % chez les citadins. De même, CIUCA, BALLIF et VIERU signalent, dans le même pays, 33 % d'insuccès complet. Bien d'autres cas de résistance au paludisme ont été décrits. MANSON BARR rapporte l'observation d'un P.G. qui a vécu aux Indes et qui a résisté par la suite à des inoculations successives et à des piqûres d'anophèles. THONNARD-NEUMANN observe un état réfractaire chez 4 nègres des Indes.

D'ailleurs, cet état de résistance à l'infection palustre chez les indigènes des pays tropicaux est un fait bien connu, et l'expérience de MARCHOUX sur la non réceptivité des nègres après injection intra-veineuse de 10 cc. de sang paludéen est actuellement classique.

Nous n'avons observé chez nos malades aucun cas typique de résistance à l'impaludation.

Dans l'interprétation de ces différents cas, la notion d'immunité naturelle ou d'immunité de race a été abandonnée en faveur de l'action d'une prémunition; le paludisme aurait été contracté antérieurement. CIUCA,

BALLIF et VIERU ne manquent pas, à ce sujet, de signaler qu'il existe en Roumanie une poly-léthalité infantile due au paludisme. Lorsque l'enfant résiste à l'agression parasitaire, la prémunition s'établit.

*
**

2° *Modifications évolutives.* — Lorsque le paludisme inoculé triomphe de l'état réfractaire, on peut observer, néanmoins, au cours de l'évolution, certaines anomalies. Au cours des réimpaludations, la période d'incubation est souvent nettement prolongée. CIUCA, BALLIF et VIERU observent, avec plasmodium malariac, des incubations de 60 jours suivies seulement de fébricule à peine marquée, avec un parasitisme temporaire et discret. Pour eux, ces cas témoignent, en quelque sorte, d'une résistance vis-à-vis de la quarte.

WAGNER JAUREGG, KORTEWEG, CIUCA, signalent particulièrement l'absence de fièvre d'invasion et l'irrégularité de la courbe fébrile.

Pour LEROY et MEDAKOVITCH, « dans la majorité des cas l'évolution plus atténuée est caractérisée par une température moins élevée, des symptômes cliniques moins graves et des parasites moins nombreux dans le sang ».

Ces faits nous inclinent à penser que nous avons peut-être observé, chez nos malades, un paludisme d'inoculation un peu spécial, puisque, évoluant sur des sujets qui vivent dans un pays d'endémie palustre. Ainsi, pourraient s'expliquer les longues incubations, l'absence fréquente de fièvre d'invasion, l'allure parfois imprévue de la courbe fébrile.



3° *Arrêt spontané des accès.* — L'intervention de la « prémunition » est mise en valeur par la fréquence de cet arrêt au cours des réimpaludations. CUBONI et MILANI constatent, dans 22 cas, sur 23 malades réinoculés, une guérison spontanée avant le 12^e accès. CHEVALLIER, JOURNE signalent le même phénomène au 4^e et au 8^e accès.

Dans le même ordre d'idées, CUBONI et MILANI observent chez d'anciens paludéens l'arrêt de la fièvre au 2^e, 4^e, 5^e accès, au cours d'une tierce d'inoculation.

Ainsi, dans tous ces cas, l'état de défense est insuffisant pour s'opposer à l'infection, mais réussit à libérer l'organisme du parasite.

Il convient de rapprocher de cette guérison spontanée définitive les cas que nous avons déjà signalés, où l'arrêt de la fièvre ne constitue qu'une simple pause dans l'évolution fébrile. Cette éventualité traduit, certes, une lutte entre le parasite et le terrain, mais le pouvoir de défense de l'organisme reste insuffisant.

Nous avons eu l'occasion d'observer chez nos malades un cas qui nous paraît assez démonstratif en faveur de la prémunition. Il s'agit d'un indigène (observation n° 20) ancien paludéen, qui présentait avant l'impaludation par *Plasmodium Vivax* une réaction de Henry positive. Après une incubation courte, il fit 3 accès et sa fièvre s'éteignit spontanément. Le malade n'a pas fait de rechutes.

Il convient, cependant, de faire quelques réserves. L'action du terrain ne doit pas toujours être invoquée pour expliquer l'arrêt spontané des accès. La souche elle-même peut en être responsable.

Tels sont, par exemple, les cas d'extinction observés après inoculation d'une souche préalablement quiniisée.

D'autre part, MOLLARET décrit un phénomène particulier, la transmission du pouvoir d'éteindre la souche à la deuxième génération de sujets inoculés.

Nous avons eu l'occasion de transmettre à trois malades le sang d'un donneur (observation n° 21) qui présenta un arrêt spontané de la fièvre au 7^e accès. Le premier passage (observation n° 22) entraîna un paludisme très grave suivi de décès. Les deux autres inoculés présentèrent des accès très intenses qui nécessitèrent une interruption thérapeutique aux 8^e et 12^e accès (observations n°s 24 et 25). Nous n'avons donc pas, dans ces cas, vérifié le phénomène décrit par MOLLARET. Mais nous devons de préciser que notre donneur n'a présenté qu'une apyrexie transitoire, suivie un mois après de récidence. Son pouvoir de défense était donc peut-être insuffisant pour être transmis à la deuxième génération. Quoi qu'il en soit, le fait observé par MOLLARET demande confirmation.

D'ailleurs, ces considérations ne sauraient s'opposer manifestement au rôle de la prémunition dans l'extinction spontanée du paludisme expérimental.



Ainsi, la malaria artificielle apporte une contribution importante à l'étude des phénomènes de l'immunité dans le paludisme:

1° Ces faits: échec de l'inoculation, longues incubations, absence de fièvre d'invasion, irrégularité de la courbe fébrile, extinction spontanée, relèvent soit d'un état réfractaire, soit d'une prémunition.

2° Des inoculations successives peuvent créer un état de résistance du terrain et prouvent ainsi le rôle de la prémunition dans ces phénomènes.

3° L'expérimentation précise *l'absence d'immunité croisée* et confirme ainsi la théorie de la pluralité des races d'hématozoaires.

4° Enfin, le phénomène de l'extinction spontanée présente un réel intérêt doctrinal. Quels que soient sa cause et son mécanisme, il peut être rapproché de la *guérison spontanée du paludisme naturel*.

Ces malades impaludés se trouvent, en somme, dans les mêmes conditions que les paludéens de RIEUX qui. « par leur rapatriement en France, échappent presque absolument à de nouvelles inoculations du plasmodium par l'anophèle et chez qui les manifestations du paludisme en activité, avec présence de l'hématozoaire dans le sang, s'éteignent vers la fin du cycle annuel, qui suit la dernière impaludation. »

De même. FOLEY, CATANEI et GIRAUD, en étudiant l'évolution du paludisme chez les enfants indigènes d'Algérie, dans une région progressivement assainie par des mesures anti-paludiques, ont constaté la régularisation des courbes thermiques et la guérison spontanée des porteurs d'hématozoaires.

L'organisme serait donc susceptible, *dans certaines conditions*, de se défendre et de se libérer spontanément du parasite. Le paludisme d'inoculation seul, apporte quelques résultats expérimentaux en faveur de cette conception.

CHAPITRE III

TRAITEMENT DU PALUDISME D'INOCULATION

La sensibilité thérapeutique du paludisme d'inoculation est un de ses caractères classiquement des mieux établis: la majorité des auteurs l'ont observée. Et cette particularité l'opposerait au paludisme naturel.

Cependant, malgré les restrictions qu'impose cette considération, il est possible d'entrevoir la malaria artificielle comme un heureux terrain d'expérimentation des thérapeutiques anti-palustres: ce qui précise l'intérêt de ce chapitre de traitement.

Pour notre part, considérant l'absence de rechute comme le seul test de guérison, nous n'avons en rien confirmé la notion, pourtant si classique, de sensibilité à la thérapeutique du paludisme d'inoculation.

Les médicaments anti-malariques utilisés, sont avant tout les sels de quinine; puis, certains produits de synthèse: stovarsol, novarsénobenzol, plasmochine, atébrine, dont les derniers connaissent une faveur récente.

La *quinine* est indiscutablement le médicament auquel on s'adresse le plus habituellement. Les auteurs ne

précisent pas le sel auquel ils ont recours: il semble que ce soient surtout le sulfate et le chlorhydrate. Seul LANFRANCHI, dans le service de LEROY, a essayé l'hyper-quinine, sel peu amer, dont il fixe la dose efficace à 0 gr. 16.

La voie d'administration fut le plus généralement la voie buccale.

Les auteurs emploient la quinine selon une posologie très variable. AUGUSTE MARIE enraye un paludisme d'incubation, définitivement, par l'absorption de 1 gramme. TARGOWLA donne 1 gramme pendant deux jours. LEROY et MÉDAKOVITCH prescrivent 1 gramme au cours des trois premiers jours, puis 0 gr. 50 pendant les quatre suivants. CLAUDE administre 2 grammes durant trois jours. FRIBOURG-BLANC, MOLLARET conseillent 1 gramme pendant sept jours. CHRISTY préconise une dose de 2 grammes pendant huit jours. Ainsi, pour une cure complète, les doses totales varient entre 1 et 16 grammes. Généralement, elles suffisent à enrayer l'infection. Les accès peuvent d'ailleurs être coupés avec des doses beaucoup moindres, de 0 gr. 10 ou 0 gr. 20; mais alors les rechutes sont habituelles.

WAGNER JAUREGG recommande d'administrer au total 5 grammes de quinine, limite extrême au-dessous de laquelle il conviendrait de ne jamais descendre, sans crainte de récurrence: grâce à cette règle, sur 2.000 cas traités à Vienne, aucune rechute n'est à signaler.

Quelle que soit la dose employée, l'action immédiate de la quinine est rapide. La température revient à la normale souvent dès la première ingestion; les plasmodies disparaissent parfois plus lentement, en quelques jours; de petites réactions fébriles peuvent encore s'observer, mais les accès véritables, avec température au-dessus de 39°, ne se reproduisent plus.

Telle est l'évolution que nous avons observée, en général, chez les malades que nous avons traités par la

seule quinine. Nous avons utilisé le sulfate et le chlorhydrate de quinine, et les trois voies d'administration buccale, intra-musculaire, et même intra-veineuse. Ces malades furent au nombre de sept.

Ferri.: (Obs. n° 19): 0 gr. 50 en une seule fois. Déferescence immédiate. Malade non suivie.

Bannuc. (Obs. n° 23): reçoit en trois jours, à partir du 9^e accès, 2 gr. 50 de quinine per os. La température tombe à 37° en 3 jours. Récidive 33 jours plus tard et, durant 2 mois encore, nombreux accès isolés traités à deux reprises seulement par l'ingestion de 0 gr. 50 de quinine. Au bout du 3^e mois de surveillance, réveil d'un paludisme quarte typique.

Rehi. Zoh. (Obs. n° 9): 3 gr. de quinine en 3 jours par voie intra-musculaire. Rechute au bout d'un mois. A cette occasion, 1 gr. 50 de quinine en injection et 0 gr. 50 per os. Malade non suivie par la suite.

Yed. Zeh. (Obs. n° 24): 7 gr. de quinine en 5 jours. Chute de température immédiate. Au 5^e jour, petit clocher à 38°, puis apyrexie définitive. Malade non suivi.

Zintgr. (Obs. n° 30): 1 gr. 50 en intra-musculaire et 0 gr. 50 per os, pendant 5 jours, soit 10 gr. Puis, 1 gr. per os, chaque jour pendant 4 jours. Soit, 14 gr. au total. A partir du 2^e jour, plus de manifestations fébriles. Disparition des hématozoaires en 9 jours. Le 1^{er} juin, on retrouve des hématozoaires. Le 10 juin, rechute: accès typique à 40°.

Rous. (Obs. n° 6): 20 gr. de quinine (par voie intra-veineuse et per os) en 14 jours. Apyrexie au 3^e jour. Au 28^e jour, récidive: accès à 38°, splénomégalie douloureuse, présence d'hématozoaires, réaction de Henry positive. Traitement de consolidation: plasmochine 0 gr. 20 en 5 jours. Le Henry se négative 30 jours plus tard. Pas d'autre récidive pendant 7 mois de surveillance.

Sint. (Obs. n° 8): traitement quinique (intra-veineux, intra-musculaire et per os): 13 gr. 50 en 8 jours. A ce moment, dernier accès à 39°5. Présence d'hématozoaires au 11^e jour après le début du traitement. On poursuit par une cure mixte de quinine et de plasmochine. Dose totale pour l'ensemble du traitement: quinine, 22 gr. 95; plasmochine, 0 gr. 48 (sans accident en 27 jours). Temps de surveillance du malade: 22 mois. Pas de récurrence; multiples contrôles (hématozoaires et réactions de Henry) constamment négatifs depuis 20 mois et demi.

En somme, des résultats que nous avons obtenus chez nos malades, nous devons retenir deux notions sur lesquelles nous nous réservons de revenir, du fait de leur importance:

1°) L'affection que nous avons conférée a parfois résisté même à de fortes doses de quinine.

2°) Nous avons observé des récurrences chez tous les malades assez longtemps suivis.

CLAUDE, JOURNE, ROUSSEL, LEROY et MÉDAKOVITCH ont rapporté d'ailleurs des exemples de rechutes mais à la suite de traitement quinique avec des doses beaucoup plus faibles. Cependant, LEROY et MÉDAKOVITCH, SPEIERER ont pu signaler de véritables cas de résistance thérapeutique à la quinine.

Outre les différents sels de quinine, parmi les anti-malariques employés, il convient en premier lieu de citer les arsénicaux.

L'arséno-benzol a été utilisé ici, tout comme au cours du paludisme anophélien, en particulier à la suite de CARNOT. Mais, il ne peut plus être considéré, même par ses fervents protagonistes, comme une thérapeutique suffisante.

GERSTMANN a employé le novar pour atténuer la violence de l'affection et régulariser le rythme de la courbe: mais nous n'avons pas obtenu pareil résultat chez un de nos malades, malgré trois injections de 914.

Dans le groupe des *arsénicaux pentavalents*, c'est au *stovarsol* que l'on s'est adressé. De rares auteurs en conseillent l'emploi et en ont obtenu de bons résultats.

JOURNE signale le cas d'un malade de CROUZON qui est impaludé au cours d'un traitement par le *stovarsol*. Pendant l'incubation, on pratique une nouvelle injection: le paludisme ne se déclare pas. Une seule injection aurait donc stérilisé la souche.

MARCHOUX rapporte qu'il a, dans le service de M. MARIE, contrôlé avec COHEN l'action du *stovarsol* sodique. Sept malades inoculés avec *plasmodium vivax*, dont l'un avait rechuté malgré un traitement quinqué ont reçu une seule injection de 1 gr. du produit. Vingt-quatre heures après cette unique intra-veineuse, l'apyrexie est complète. Les hématozoaires disparaissent. MARCHOUX, en même temps que ces 7 malades, en traite dans les mêmes conditions deux autres qui étaient parasités par du *plasmodium vivax* d'origine anophélienne. Sur ces neuf sujets, au total, trois récidives sont survenues. Mais il suffit, au demeurant, de retenir qu'une seule injection de *stovarsol* ne peut prétendre à enrayer l'évolution et qu'un tel traitement demande à être consolidé.

Mais, même à des doses plus importantes, le *stovarsol* ne prévient pas toujours les récidives. Dans la thèse de VALAT, nous relevons l'observation suivante: un paralytique général est inoculé avec succès de tierce bénigne, en août 1924. Dès le 5^e accès, il absorbe chaque jour, pendant 10 jours, un comprimé de *stovarsol* de

0 gr. 25. La fièvre tombe après le 10^e accès, mais une rechute se manifeste au bout d'un mois et demi.

Nous avons, nous-même, observé les faits suivants :

Cors. (Obs. n° 15), reçoit 9 gr. de stovarsol, à raison d'une injection sous-cutanée de 1 gr. tous les 3 jours; le lendemain de la dernière sous-cutanée, le malade est impaludé (*plasmodium vivax*; injection intra-veineuse) incubation remarquablement courte de 3 jours.

Fas. Mok. (Obs. n° 16), est inoculé le même jour que le précédent malade, avec la même souche. De même que lui, il a reçu, la veille, la dernière injection sous-cutanée d'une série de 20 gr. de stovarsol. Incubation de durée identique.

Donc, pour ces deux malades, pas d'action prophylactique du stovarsol sur la tierce bénigne.

Nous n'avons noté, de même, aucune action curative du stovarsol sur la fièvre quarte :

Bannuc. (Obs. n° 23), a déjà reçu 3 gr. 50 de quinine. Rechute au 3^e mois, malgré l'administration de 18 gr. 50 de stovarsol.

Ref. (Obs. n° 5), reçoit, entre l'inoculation et l'apparition du premier accès, 21 gr. de stovarsol par voie sous-cutanée. Ecllosion d'une triple quarte typique. On peut admettre, tout au plus, que le stovarsol a contribué, ici, à augmenter la durée de l'incubation, qui fut de 84 jours.

Toutefois, nous devons rappeler, relativement à ces deux derniers cas, qu'il est actuellement démontré que le stovarsol reste sans action sur la quarte.

*
* *

Par contre, depuis quelques années, la faveur des cliniciens semble s'adresser à la plasmochine et l'atébrine.

SCHELLWORTH WALT a contrôlé dans 30 cas l'action de la *plasmochine* aux doses de 0 gr. 02 et 0 gr. 03 pro die. Il a souvent observé des rechutes.

Nous n'avons utilisé qu'une seule fois la *plasmochine*, sans l'associer à un autre anti-malarique :

Ag. Moh. (Obs. n° 4) : reçoit le premier jour 0 gr. 025 en injection intra-veineuse et 0 gr. 032 en injection intra-musculaire ; les trois jours suivants, injection quotidienne de 0 gr. 032 : soit un traitement total de 0 gr. 13 environ.

La température tombe à 37° au 3^e jour. Les hématozoaires disparaissent 7 jours après la fin du traitement. Rechute au 18^e jour, et 30 jours plus tard on retrouve encore des hématozoaires. Traitement de consolidation : 7 gr. de quinine et 0 gr. 32 de *plasmochine*. Les parasites disparaissent alors, la réaction de Henry se négative 99 jours après la fin de cette 2^e cure.

Signalons que nous avons aussi employé la *plasmochine* dans l'observation n° 10 (Gar. Marie), après arrêt spontané des accès, comme traitement de sûreté, à la dose totale de 0 gr. 30. Cette observation ne saurait entrer en ligne de compte.

De nombreux travaux ont été publiés sur *l'atébrine*. Il convient de signaler l'étude très complète de KIKUTH qui l'utilise, au cours du paludisme d'inoculation, et conclut à son action très favorable.

SIOLI en Allemagne, PETER en Roumanie, FROILANO DE MÉLHO et Antonio DE AZÉVÉDO contrôlent son action et aboutissent à des conclusions semblables. Une dose de 0 gr. 10 pro die pendant trois jours ne donne aucun résultat ; mais celle de 0 gr. 30, administrée pendant 3 jours, entraîne une guérison durable.

Au cours d'une étude très complète de la tierce maligne d'inoculation, JAMES et NICOLLE envisagent spé-

cialement son traitement par l'atébrine. Voici leur conclusion: une dose totale de 1 gr. 50 administrée en 5 jours fait disparaître les parasites du sang périphérique entre le 3^e et le 5^e jour. Les auteurs n'ont observé qu'un cas de récurrence sur 17 malades. Leur expérimentation est tout particulièrement intéressante, lorsqu'elle porte sur des sujets traités par l'atébrine à la suite de rechutes postérieures à une cure quinqué initiale. Les doses de quinine, d'ailleurs insuffisantes, avaient été de « Gr. XXX daily for five days and seven days ». L'atébrine permet une cure définitive. Enfin, JAMES et NICOLL comparent les résultats qu'ils ont obtenus chez 5 malades traités par l'atébrine et deux soumis à la cure quinqué. Les 5 premiers ont complètement guéri avec une dose de 1 gr. 50 d'atébrine; les deux autres récidivèrent dans les trois mois qui suivirent malgré un traitement de « 110 grains de quinine », soit à peu près 6 gr. 60, puisque le grain équivalait à 0 gr. 06 environ.

Récemment, CHORINE eut recours à l'atébrine pour le traitement des paralytiques généraux impaludés: doses quotidiennes de 0 gr. 30, répétées pendant 6 jours à compter du 8^e accès. Il note la disparition des formes asexuées en 72 heures. La guérison définitive est de règle.

Ces résultats semblent donc des plus favorables.

Nous n'avons jamais traité nos malades par l'atébrine seule. Nous avons pratiqué une seule fois une inoculation avec le sang d'un donneur qui avait reçu 20 jours auparavant 0 gr. 90 d'atébrine. La malaria ne s'est pas déclarée chez le transfusé. Les hématozoaires ont été suivis chez lui pendant deux jours puis ont disparu du sang périphérique et n'ont plus été retrouvés.

Pour résumer rapidement les résultats thérapeutiques obtenus avec l'emploi isolé des quatre anti-malariques les plus usuels, il apparaît que l'atébrine semble don-

ner, au cours des diverses expérimentations des résultats favorables. La plasmochine pure se révèle insuffisante. Le stovarsol ne paraît constituer qu'un adjuvant à la cure anti-palustre. La quinine, elle-même, n'évite pas un certain nombre de mécomptes, soit du fait de la résistance inhabituelle des souches, soit plus probablement du fait de l'insuffisance des doses totales administrées.

*
* *

Chez nos malades, l'utilisation exclusive de l'un ou l'autre des différents anti-malariques ne nous a donné aucun résultat satisfaisant. Les récurrences ont été fréquentes.

Ce sont ces raisons qui nous ont conduit, utilisant les enseignements du paludisme anophélien, à recourir à des traitements intensifs et mixtes.

Les doses que nous avons administrées ont été très variables: les circonstances nous ont guidé. Le traitement a été adapté au malade; les contrôles cliniques et hématologiques nous apportèrent une aide précieuse, et nous n'avons pas craint de poursuivre le traitement anti-malarique et d'administrer de fortes doses de chacun des produits employés.

Nous avons employé comme association médicamenteuse: la quinine et la plasmochine; l'atébriane et la plasmochine.

Cinq malades ont été traités par l'association de quinine et de plasmochine: un cas de tierce bénigne, quatre cas de fièvre quarte.

Boy. (Obs. n° 17), inoculation de pl. vivax): a reçu 2 gr. 50 de quinine et 0 gr. 03 de plasmochine. Arrêt de la fièvre dès le premier jour du traitement. La malade

n'a été suivie que pendant 15 jours; durant ce temps, pas d'accident fébrile.

Sem. (Obs. n° 1): quinine, 3 gr. 40; plasmochine, 0 gr. 35 en 9 jours. Les hématozoaires disparaissent en 18 jours. Arrêt immédiat de la fièvre. Le Henry se négative 34 jours après le début du traitement. Pas de récurrence. Malade suivi pendant trois semaines seulement.

Rev. (Obs. n° 3): quinine, 6 gr. 40; plasmochine, 1 gr. 30. Disparition des hématozoaires 7 jours après l'arrêt de la fièvre. Négativation du Henry au 14^e jour. A l'occasion d'un épisode fébrile survenu 9 mois plus tard, pas de contrôle hématologique: récurrence discutable.

Gar. (Obs. n° 7): quinine, 7 gr. 50; plasmochine, 0 gr. 20. Malade suivi depuis 2 ans: pas de récurrence.

Cal. (Obs. n° 12): *première impaludation*. Traitement réalisé à l'aide de quinio-plasmine. Au total, nous administrons 10 gr. 80 de quinine et 0 gr. 36 de plasmochine. Arrêt immédiat de la fièvre. Pas de rechute.

Sint. (Obs. n° 8, citée plus haut), traitement total: 22 gr. 95 de quinine; 0 gr. 48 de plasmochine en 27 jours. Temps de surveillance du malade: 22 mois. Pas de récurrence.

Nous avons employé l'association atébrine-plasmochine dans un cas de tierce et deux cas de quarte.

Cors. (Obs. n° 15, pl. vivax): atébrine, 3 gr. 90; plasmochine, 0 gr. 20, par dose journalière de 0 gr. 30 et 0 gr. 02. La rate qui, au dernier accès, dépassait le rebord des fausses côtes de 5 travers de doigt, n'est plus que percutable à la fin du traitement. Malade suivi depuis 1 an: pas de récurrence. Au dixième mois, épisode grippal qui permet de vérifier l'absence d'hématozoaire et la négativité du Henry.

Cal. (Obs. n° 12), 2^e *impaludation*: atébrine, 1 gr. 50; plasmochine, 0 gr. 10 en 5 jours. Le lendemain du début du traitement, accès à 40°5; puis, apyrexie en 2 jours. Pas de récurrence.

Pauc. (Obs. n° 25: pl. *malariae*): atébrine, 1 gr. 80; plasmochine, 0 gr. 10. Pas de rechute depuis 5 mois.

Grimb. (Obs. n° 26: pl. *malariae*): atébrine, 1 gr. 80; plasmochine. 0 gr. 10. Le Henry se négative 20 jours après le début du traitement. Pas de rechute depuis 4 mois.

A tous ces traitements, et dans la mesure du possible, nous avons adjoint, aussitôt les manifestations proprement palustres passées, une cure par injection sous-cutanée de stovarsol en séries qui furent habituellement de 20 ou 21 gr. au total. Et ce médicament nous a paru posséder une action eutrophique appréciable.

Ainsi, avec ces traitements mixtes, nous n'avons jamais observé de rechute pendant des temps de surveillance qui ne laissèrent pas d'être importants. Comme nous avons utilisé des doses très variables soit de quinine, soit de plasmochine, soit d'atébrine, il nous semble bien que ce résultat est directement fonction des associations médicamenteuses.

Chez tous nos malades, nous avons noté sitôt les accidents fébriles disparus une amélioration globale de l'état général que tous les auteurs ont observée, à la suite du traitement de la malaria d'inoculation.

..

En somme, nous venons essentiellement d'analyser les résultats du traitement du paludisme artificiel en fonction de deux facteurs: la nature du médicament, l'importance des doses administrées. D'autres que ceux-ci peuvent être envisagés. Ainsi, HORN et KAUDERS,

CHORINE ont recherché, sans aboutir à des résultats concordants, si le parasite était plus sensible à la thérapeutique avant ou après l'accès.

Il convient surtout d'analyser au point de vue thérapeutique les rôles de la race de parasites, de la virulence de la souche et de la richesse en gamètes.

Il n'est pas encore démontré que les différentes races d'hématozoaires offrent au traitement anti-malarique des résistances égales. La plupart des résultats publiés par les auteurs furent obtenus chez des malades impaludés par *plasmodium vivax*, agent le plus généralement employé. DOERR, MULHENS, YORKE ont signalé la résistance à la quinine du *plasmodium malariae*. De ce fait, à la clinique d'Hambourg, l'utilisation de la quarte avait été abandonnée, dès 1923. Les essais ultérieurs de KIRSCHBAUM ont, au contraire, donné entière satisfaction.

CUBONI et MILANI, CIUCA, BALIF et VIERU ne signalent aucune résistance particulière du *plasmodium malariae*.

En ce qui concerne nos malades, il nous est difficile de comparer l'action d'une thérapeutique sur *plasmodium malariae* et *vivax*: en effet, sur sept malades atteints de fièvre tierce, trois seulement ont été traités.

La question ne semble donc pas entièrement tranchée. Elle mériterait de l'être et ce serait un argument en faveur de l'utilisation ou du rejet de telle ou telle race de parasites.

Il n'est pas aisé de préciser le rôle que peut jouer en cette matière la virulence de la souche. Il nous paraît difficile de l'invoquer, lorsqu'une même souche étant inoculée à deux malades, le paludisme cède chez l'un à 2 gr. de quinine et résiste chez l'autre à 13 gr. 50.

L'aptitude du paludisme d'inoculation à résister au traitement nous paraît donc dépendre surtout de conditions individuelles, de résistances différentes de terrain.

Enfin, il ne semble pas que la richesse de la souche en gamètes soit un facteur négligeable. La résistance des gamètes au traitement est en matière de paludisme anophélien un fait bien connu. Nous verrions volontiers une confirmation de cette remarque dans ce que nous avons pu observer.

Chez nos malades, nos traitements furent intensifs et, cependant, les rechutes furent fréquentes. Seuls, les traitements prolongés et mixtes eurent une action heureuse. Or, nous nous devons de rappeler que le nombre des passages réalisés à l'aide de nos souches a été peu considérable chez nos inoculés. Le sang périphérique, chez eux, était riche en gamètes. La distance n'était pas grande entre le donneur initial et le dernier de nos inoculés: et ce que nous avons observé, en somme, était encore une manière de paludisme anophélien.



Nous pensons que de tous ces faits, un ensemble de conclusions se peuvent dégager:

1°) La notion de sensibilité thérapeutique ne doit pas régler la posologie: de ce point de vue, mieux vaut considérer le paludisme d'inoculation comme s'il était un paludisme anophélien.

2°) Le traitement doit être adapté au malade et poursuivi selon l'ensemble des améliorations qu'il détermine. L'arrêt de la fièvre, la régression de la splénomégalie sont les premiers buts à rechercher; puis, la disparition de l'anémie, l'amélioration de l'état général. La persistance des hématozoaires qui doit être minutieusement contrôlée demeure, il est à peine nécessaire

de le dire, une indication à ne pas interrompre la thérapeutique.

Seule la rechute juge en dernier ressort. Mais lorsqu'il est nécessaire de suspendre ou de reprendre le traitement, nous pensons qu'il convient d'accorder une grande part dans la décision à la réaction de Henry. Est-elle encore positive ? Il ne faut pas hésiter à poursuivre.

3°) Enfin les synergies médicamenteuses nous donnèrent les meilleurs résultats. Nous devons nous louer d'avoir eu recours à elles et de n'avoir pas hésité à frapper assez fort et assez longtemps.

4° Ainsi, au point de vue de ses réactions à la thérapeutique, le paludisme expérimental que nous avons étudié, présente une similitude remarquable avec le paludisme naturel anophélien. Il convenait donc de bien préciser ces données de thérapeutique. Nous ignorons, en effet, quel peut être sur un organisme taré l'action lointaine d'un parasitisme latent.

Un traitement mixte, suffisant, assez long, évite les récidives, s'oppose à toute prémunition: seul, il réserve l'avenir.

Conclusions

CONCLUSIONS

L'étude expérimentale du Paludisme d'inoculation nous conduit à émettre les conclusions suivantes :

1° Le passage du parasite par l'Anophèle n'est pas indispensable à la transmission du paludisme.

2° Les voies d'inoculation les plus variées permettent d'infecter l'Homme. Cependant, la voie intra-veineuse nous paraît susceptible de triompher plus facilement d'un état de résistance de l'organisme chez des sujets vivant en pays d'endémie palustre.

3° La durée de la période d'incubation est variable et paraît dépendre de nombreux facteurs, parmi lesquels nous retenons surtout la race de parasites et le terrain de l'inoculé.

Nous avons rarement observé chez nos malades la période d'invasion; dans tous les cas, il paraît difficile de la limiter.

Ce qui marque la période fébrile, c'est le rythme des accès : cependant, la courbe thermique est parfois des plus irrégulières et dépend de l'évolution parasitaire et de la réaction du terrain.

D'ailleurs, en clinique, ces divisions doctrinales sont difficiles à déterminer.

4° L'hématozoaire apparaît précocement dans le sang pendant la période d'incubation, bien avant le premier accès.

A l'examen hématologique, nous avons noté un pléiomorphisme parasitaire et la présence constante des gamètes, en proportion appréciable.

5° Les tares viscérales antérieures à l'impaludation donnent une physionomie spéciale aux réactions que suscite dans l'organisme le paludisme d'inoculation.

Nous avons pu mettre en évidence un syndrome d'asthénie cardio-vasculaire, caractérisé par une dilatation cardiaque, une flaccidité du myocarde, des troubles tensionnels, qui régressent sous l'action du traitement anti-malarique.

Ces manifestations conditionnent certains œdèmes ou d'autres accidents d'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance hépatique est d'observation courante.

Les troubles rénaux sont moins fréquents; des causes extra-rénales entraînent certaines hyper-azotémies transitoires de pronostic favorable.

L'atteinte du système réticulo-endothélial est marquée, cliniquement, par une splénomégalie, importante et constante chez nos malades. Hématologiquement, elle se traduit par une augmentation du pouvoir érythrolytique, leucolytique, plaquettolytique et par des modifications de la formule leucocytaire (lymphocytose, puis monocytose). Histologiquement, on peut mettre en évidence une perturbation du système d'ASCHOFF, au niveau de tous les organes.

6° La réaction de HENRY devient positive dans 100 % des cas, soit au début de la période fébrile, soit avant le premier accès.

L'aide précieuse qu'apporte la réaction au diagnostic du paludisme se trouve ainsi confirmée. L'intensité de la floculation est en rapport avec l'importance de l'infection. Sa négativation à la suite du traitement anti-malarique ne se produit qu'après un délai assez prolongé : elle est un test de guérison.

7° Certaines anomalies d'évolution du paludisme expérimental dépendent de la prémunition de l'impaludé : telles, les longues incubations, l'absence de fièvre d'invasion, l'irrégularité de la courbe fébrile, l'arrêt spontané des accès. Au maximum, l'échec de l'inoculation met en évidence cet état réfractaire du terrain.

8° La sensibilité du paludisme d'inoculation au traitement ne nous paraît pas une règle absolue. Nous avons observé des résistances à la thérapeutique, l'échec des anti-malariques isolés. Seul, le traitement mixte, intensif, prolongé, prévenant les récidives, nous a donné des résultats favorables.

En somme, par son évolution clinique, ses caractères hématologiques, les réactions humorales et viscérales qu'il suscite, le paludisme d'inoculation que nous avons observé, a présenté la plus grande homologie avec le paludisme naturel, anophélien ; ce qui justifie notre étude expérimentale.

BIBLIOGRAPHIE

A

ALCAY, CATTOIR et MARILL. — La réaction de Henry chez les porteurs d'hématozoaires.

— *Communication à la Soc. de Méd. d'Alger*, 17 déc. 1932.
Paris Médical, 10 juin 1933, p. 516.

ANDRÉ L. — Malariathérapie et notions nouvelles sur le paludisme.

Gaz. des Hôp. n° 29, 11 avril 1934.

ASCIONE (G.) et MARIOTTI (E.). — Sur la filtrabilité des parasites de la Malaria à travers les bougies Berkefeld.

1^{er} Congrès intern. Hyg. Méditerranéenne, Marseille,
Sept. 1932.

B

BACHMANN (F.). — Spontan ruptur der milz bei Impfmalaria.
Muench. med. Woch. Bd. 73, n° 13, mars 1926.

BACKMANN (T.-M.). — « Ueber spontane Milzruptur bei Impfmalaria. »

Acta Chir. Scandinav. (Stockholm), 1930, Bd. 66, s.
250-58.

BALLIFF et LUNEVSKI. — Inoculation expérimentale de la malaria par voie intra-rachidienne.

Soc. Roum. de biologie, 19 juin 1928.

BARZAKH (S.-I.) et FELDMAN (Z.-A.). — Les propriétés agglutinantes du sérum chez les malades atteints de P.G.

Vrachèbnöie Délo, t. XI, n° 3, 1928.

BENVENUTI. — Rapidité de sédimentation des globules rouges et malariathérapie.

Riv. sper. di Fren., vol. LIV, fasc. 3, 1930.

BERTRAND. — Formule sanguine des P.G. soumis à la malaria-thérapie.

Union Médicale du Canada, mars 1928.

BILLET et CAMPIONNET. — Malariathérapie dans la P.G.

Soc. méd. et biol. de Montpellier et L.M., 29 nov. 1929.

BOREDERAS (L.) et TUREGANO. — Relation sur le problème de l'immunité dans le paludisme expérimental.

Revista de sanidad e Hygiene publica, 7, 1171, déc. 1932.

BOSCH, Mo et COSSIO. — Importance du syndrome d'hypotonie vasculaire dans la malariathérapie.

Bol del Instit. Psych., 1^{re} année, n° 3, déc. 1929.

BOYD et STRATMAN. — Contrôle technique pour l'emploi du paludisme inoculé.

Amer. J. Hyg., vol. 17, n° 1, janv. 1933.

BRAVETTA. — Type fébrile de la malaria d'inoculation.

Note e riv. di Psi. 17, 1929.

BROWN et YOUNGSON. — Transport d'anophèles pour usage de la malariathérapie de la P.G.

West African Med. Jl., vol. 7, n° 1, juillet 1933.

BRUETSCH (W.-L.). — Réactivité du mésenchyme dans la thérapeutique par la malaria.

Journ. of nervous and mental diseases, vol. LXXVI, n° 3, sept. 1932.

— Hisitopathologie du paludisme thérapeutique.

The Americ. Journ. of Psych., juillet 1932.

— « Malariazirrhose der Leber und deren Beduntung fuer die Wirkungsweise der therapeutischen Malaria auf den histopathologischen Prozess bei progressiven Paralyse. »

Psych. Neurol. Wchschr. (Halle a S.) 1929, Bd. 31, n° 36, SS. 4.

BRUETSCH et BARH. — Etude du mécanisme de la malaria d'inoculation sur les lésions histopathologiques dans la P.G.

Journ. Nerv. and Ment. diseases 67: 209, mars 1928.

C

CHABRELIE. — La séro-floculation dans le paludisme.

Thèse de Lyon, 1928.

CHEVALLIER. — Particularités des réimpaludations thérapeutiques.

Bull. et Mémoires Soc. méd. hôp. Paris, 1929.

CHEVALLIER et MEYER. — Traitement des syphilis nerveuses par le paludisme.

Rapport au IV^e Congrès des Derm. et Syphil. de langue française, 25 juin 1929.

CHEVALLIER et SCHWOB. — Transmission fortuite du paludisme inoculé dans un service hospitalier.

Bull. et Mémoires soc. méd. hôp. de Paris, 1929.

CHORINE. — Réaction de Henry dans le diagnostic du paludisme.

Rivista di malariologia, t. XI, fasc. 3, mai 1932.

— Evolution de la réaction de Henry et surfloculation du sérum.

Bull. Soc. Path. Exot., n° 2, 8 février 1932.

— Atébrine dans le traitement du paludisme.

C.R. Soc. Path. Exot., n° 6, juin 1933.

CHRISTY (H.). — Contribution à l'étude de la malariathérapie de la P.G.

Thèse Lyon, 1929.

CIUCA, BALLIF et VIERU. — Etudes sur l'immunité dans le paludisme.

Arch. Roum. de Path. Exp. et de Micr., t. I, n° 4, déc. 1928.

— Evolution des formes sexuées dans l'infection malarique expérimentale par transfusion de sang virulent.

Soc. Roum. de Biol., 28 déc. 1928.

— Sur la biologie de l'hématozoaire dans l'infection expérimentale par le sang virulent.

Soc. Roum. de Biol., 28 déc. 1928.

— Immunité dans le paludisme expérimental.

Arch. Roum. de Path. Exp. et Microb., t. III, n° 2, juin 1930.

— Contribution à l'étude de l'infection provoquée par sang virulent de tierce bénigne, quarte et maligne.

Soc. Path. Exot., 9 février 1933.

— Contrôle de l'immunité paludéenne acquise à la suite d'inoculations répétées de sang virulent.

Soc. Path. Exot., 11 avril 1934.

- CIUCA, BALLIF, VIERU et STIRBU. — Contrôle de l'immunité dans le paludisme par transfusion de sang virulent.
Soc. de Biologie, 28 mai 1929.
- CIUCA, BALTEANU et BALLIF. — Contribution à l'étude du traitement abortif de l'infection paludéenne intentionnellement provoquée par inoculation de sang virulent de *Lavérania*.
Soc. de Path. Exot., 14 oct. 1931.
- CLAUDE. — La malariathérapie de la P.G. (Conférence).
Revue Médicale française, n° 12, février 1930.
- *Annales médico-psych.*, II, n° 1, 1931.
- CLAUDE et TARGOWLA. — Indications et contre-indications de la malariathérapie.
Soc. de Neurologie, 3 février 1927.
- CLAUDE, TARGOWLA et CENAC. — Le traitement de la P.G. par le paludisme expérimental.
Ann. de Médecine, mars 1927.
- CLARK (E.-A.). — « Spontaneous rupture of spleen during therapeutic malaria, with report of case. »
Ontario Journal Neur. Psych. (Toronto), 1929, p. 47-50.
- COHN. — Contribution à l'étude de l'impaludation répétée dans le traitement de la paralysie générale.
Thèse Paris, 1930.
- COLLARI. — Tuberculose et Paludisme.
Rivista di Malariologia, t. XI, fasc. 3, mai 1932.
- COLLUCI. — Rapidité de la sédimentation des globules rouges dans la malariathérapie de la P.G.
Cervello, 8, 1929.
- CORRADI. — La formule leucocytaire dans la période d'invasion du paludisme expérimental.
Il policlinico, Sez. medic., t. XXXVI, n° 7, 1^{er} juillet 1929.
- COULLOUDON. — Impaludation cérébrale.
Thèse Paris, 1932.
- CROUZON, VOGDT et DELAFONTAINE. — Résultats de la malariathérapie dans la P.G.
Rev. de Neur., page 93, 6 janvier 1927.
- CUBONI et MILANI. — Recherches sur le paludisme d'inoculation.
Boll. Istituto siérot. Milanese, t. X, fasc. 5, mai 1931.

- CURRADO. — Rupture spontanée de la rate au cours de la malaria thérapeutique.
Minerva Med., t. 1, juin 1933.

D

- DALMA et TUCHANT. — Emploi de la novirudine pour conserver le sang parasité par plasmodium.
Boll. Instit. Sieroter. Milanese, vol. 9, n° 11, nov. 1930.
- DATTNER. — Modern thérapie der Neurosyphilis, 1933.
- DOROLLE. — Paludisme grave au cours de la malariathérapie.
Bull. Soc. med. chir. Indo-Chine, tome 9, n° 3, 1931.
- DRIGUEZ. — Mélano-floculation au cours du paludisme.
Thèse Alger, 1933.
- DUCASTE. — Impaludation intra-cérébrale.
Bull. Acad. médecine, 12 avril 1932.
- DUCASTE et FERDIERE. — Thérapeutique intra-cérébrale de la P.G.
C.R. Soc. Path. Exot., juin 1933.
- DUJARDIN. — Mécanisme des actions de la malaria sur l'organisme syphilitique.
Rapport au IV^e Congrès des Derm. et Syphil. de langue française, 25 juillet 1929.
- DUPREZ (Ch.). — Mort par rupture spontanée de la rate chez un paralytique général malarisé.
« *Le Scalpel* » (Bruxelles), 1933, t. 87, n° 25, p. 967.

E

- ENGERTH, GOTTFRIED et STUMPFL. — Différences dans l'évolution fébrile de la malaria vaccinale et ses relations à l'iso-agglutination.
Z. Neur. CXVIII, 256, 1928.
- EUSTATZIU et IONESCO (V.). — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'accès de malaria et conclusions qu'on en peut tirer pour l'étude de la malariathérapie.
Arch. Roum. Path., Exp. et Microb., t. II, n° 2-3, sept. 1929

F

- FAUCONNIER. — Chimisme sanguin des paludéens.
Thèse Bordeaux, 1933.
- FISCHER. — Dermat. Woch. 87, 1292, 1928.
- FORSTER (E.). — La transmissibilité de la malaria d'inoculation par les anophèles.
Klin. Woch., n° i., 5 août 1933.
- FRIBOURG-BLANC. — Le traitement de la P.G. et du Tabès par la malaria provoquée.
Collect. med. et chirur. pratiques.
- FROILLANS DE MELLO et A. DE AZEVELO. — Note préliminaire sur l'action plasmodicide de l'atébérine.
Riv. di Malariologia, 12 oct. 1932.

G

- GERSTMANN. — Die Malariabehandlung der P.G.
J. Springer, Vienne, 2 éd., 1928.
- GOSIO (R.). — Influence d'un traitement préventif par la quinine sur le développement ultérieur des hématozoaires dans le paludisme d'inoculation.
Riv. di Malariologia, t. IX, fasc. 4, juillet 1930.
- GRANT et SILVERSTON. — Observations durant le traitement du tabès et de la P.G. (Souche Wittinghaim).
Journal of trop. méd. and hyg., vol. 29, avril 1926.
- CUIJA MORALES (E.). — Détermination de la densité parasitaire du sang des malades traités par la malaria.
Rev. Med. Barcelona, t. XVIII, n° 107, nov. 1932.
- GUILLAIN et PERRON. — Résultats de la malariathérapie chez les P.G. à la Salpêtrière.
Acad. de Médecine, 3 déc. 1929.

H

- HARRIS (N.-C.). — « Case of rupture of spleen after artificial induction of malaria.
Lancet (London), 1928, sept. p. 500-01.

HECHT-ELEDA (M.). — Zur frage der fiebertypus der impfmalaria.

Wien. Klin. Wochens., vol. 43, mars 1930.

HOPF (G.). — Signification des groupes sanguins dans le paludisme d'inoculation.

Muench. Med. Woch., vol. 75, n° 41, 12 octobre 1928.

HUGUENIN, ALCAY et MARILL. — A propos de la période d'incubation et de la période d'invasion du paludisme d'inoculation.

Soc. de médecine d'Alger, 20 avril 1934. *Algérie Médicale*, mai 1934.

— Le traitement du paludisme d'inoculation.

Communic. à la Société de Médecine d'Alger. Séance du 18 mai 1934.

— Sur un cas où un cycle parasitaire ne s'est accompagné de fièvre, au cours du paludisme d'inoculation.

Comm. à la Soc. de Médecine d'Alger, 18 mai 1934.

HUGUENIN et MARILL. — Le cœur dans le paludisme d'inoculation.

Comm. à la Soc. de Médecine d'Alger, 8 juin 1934.

HUMANN. — Technique de la cure malarique.

Progrès Médical, n° 12, 24 mars 1934.

I

IMBERT (G.). — Notions nouvelles apportées au paludisme par la malariathérapie.

Thèse Bordeaux, 1933.

J

JACOBI et HERHOLZ. — Spontan ruptur der Milz bei Impfmalaria.

Klin. Woch. II, avril 1932.

JACOBSON et ABEL. — Agranulocytose consécutive à l'inoculation de paludisme, p. 371.

Deutsche Medizinische Wochenschrift, n° 10, 10 mars 1933.

JAMES. — *Transact. of The Roy. Soc.*, 1924.

JAMES. — Cas de malaria inoculée naturellement chez les P.G.
Trans. Roy. Soc. Trop. Hygiene, vol. 18, n° 2-4, 1924-1925.

— Quelques résultats généraux de l'étude de l'inoculation du paludisme en Angleterre.
Transact. of the Royal Soc. of Trop. Méd. and Hygiene, vol. 24, n° 5, mars 1931.

JAMES, NICOL et SHUTE. — Passage du parasite à travers les moustiques et la transmission successive par leurs piqûres.
Ann. of Trop. Méd. and Parasite, vol. 26, n° 2, juillet 1932.

— Etude de l'inoculation de la tierce maligne.
Pro. of the Roy. Soc. of Medec., vol. 25, juin 1932.

JAMES et SHUTE. — Rapport sur les premiers résultats fournis par les travaux de laboratoire entrepris sur le paludisme en Angleterre.
Travaux de la Société des Nations, Genève 1926.

JOURNE. — Etude expérimentale du paludisme dans la malarithérapie.
Thèse Paris, 1932.

JUTZ (B.) et JACOBI (A.). — Spontanruptur der Milz bei Impfmalaria.
Muench. Med. Wchschr. (Muenchen), 1931, Bd. 78, n° 10, s. 395.

K

KAUDERS. — Thérapeutique du paludisme d'inoculation.
Zitsch. f. d. ges. exper. med., XLIV, 1924.

KERNING (E.), et SEREFIS (S.). — Etude biologique sur la malaria d'inoculation.
Archiv. f. Schiffs. u. trop. Hyg., vol. 33, février 1929.

KIKUTH. — Action de l'atébrine dans le paludisme d'inoculation.
Deutsch. mediz. Woch., avril 1932.

KIRSCHBAUM. — Ueber Malaria quaterna Therapie bei Metalues.
Zentrabl. f. d. ges. Neurol. und Psych., LXVIII 1928
et Munch. med. Wochen. 1928, vol. LXXV.

- KIRSCHBAUM. — Weitere Beobachtungen zur Klinik und parasitologie künstlicher Malariainfektion.
Archivs. f. Schiffs und trop., XXXI, 1927.
- KLEIN. — Groupes sanguins et paludisme expérimental.
Casoph. Lek. lesk., t. 70, 1931.
- KNIGHTS (E.-M.). — L'influence des groupes sanguins sur le paludisme expérimental.
Il labo. et clin. méd., t. 15, 1930.
- KNOWLES et GUPTA. — Un cas d'inoculation du paludisme quarte.
Indian med. gaz., juin 1930.
- KOCH et WOHWINKEL (K.). — Réaction de Henry dans le paludisme d'inoculation. Danger de transmission des rechutes.
Deuts. Med. Woch. DI, vol. 59, n° 48, 1933.
- KOPELOFF (N.). — Formes sexuées et asexuées du parasite dans le paludisme d'inoculation.
Am. Journ. Med. Sci., vol. 179, 1930.
- KOPELOFF, BLACKMANN et GUIN. — Asexualisation du Plasmodium dans le paludisme d'inoculation.
Am. Journ. Med. Sci., vol. 184, 1932.
- KOPELOFF et FIERTZ. — Parasites dans le paludisme d'inoculation.
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., vol. 25, n° 7, avril 1928.
- KORTEWEG. — *Med. Tij. v. Geneesk.*, LXVIII, 1924.
- KRAUSS (J.-F.). — Contribution à l'étude de la malaria d'inoculation du type quarte et ses rapports avec les groupes sanguins.
Thèse n° 3453, Bucarest, 1930.
- KRAUSS (W.). — Analyse des observations de 354 cas de paludisme d'inoculation.
South Medical Journal, 25 mai 1932.
- KRUSPE (M.). — Expériences avec l'inoculation de la malaria.
Archiv. für dermat. et Syph., vol. 157, n° 1, janvier 1929.
- KUSIAK (M.). — Una rottura spontanea della milza nel trattamento della paralisi progressiva mediante l'infezione malarica.
Polska Gaz. Lek. (Lwow), 1931, r. 10, k. 17, s. 134-35.
- KYRIASIDIS. — Paludisme et Tuberculose.
Deuts. Med. Woch., vol. 56, n° 24, 13 juin 1930.

L

LACOUR (R.). — Recherches sur la malarieflocculation de Henry.
Thèse Lyon, 1933.

LAMBERT. — L'accès paludéen ne paraît pas être dû à un choc hémoclasique.

Soc. de Biol., 21 juillet 1928.

LE BOURDELLES. — Sur le mécanisme d'action de la malarithérapie.

Soc. Med. H. Lyon, 21 mai 1929.

LE BOURDELLES et FRIBOURG-BLANC. — Malarieflocculation et malarithérapie.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, n° 24, 17 juillet 1933.

LEES (R.). — Traitement de la P.G. par la malarithérapie.

Britisch. med. Journ., n° 3685, 22 août 1931.

LEGER (M.). — Déterminisme de la guérison des paludéens.

Bull. Soc. Path. Exot., 8 octobre 1930.

LEISERMANN. — Paludisme expérimental chez l'homme.

Arch. f. Schiffs und Trop. Hyg., vol. 36, n° 12, déc. 1932.

LEPINE, BOURBAT, CHRISTY et LARRIVÉ. — Indications, contre-indications et accidents de la malarithérapie chez les paralytiques généraux.

Journal de Médecine de Lyon, 20 juin 1929.

LEROY, CHORINE et MEDAKOVITCH. — Réaction de Henry et infection palustre expérimentale.

Encep. n° 5, mai 1933.

LEROY et MEDAKOVITCH. — Paralysie générale et malarithérapie. 1931, G. Doin.

— Indications de la malarithérapie.

Soc. Clin. Méd. Ment., 15 avril 1929.

M

MANSON et BAHR. — Résistance à la tierce bénigne d'inoculation.

Transact. Roy. of Tr. Med. and Hyg., LXXII, n° 5, mars 1929.

- MARCHIAFAVA. — Sur la tierce maligne spontanée et provoquée.
Il Policlinico, n° 1, 2 juin 1933.
- MARCHOUX, MARTIN (R.), CHASSIGNEUX et ROUESSE. — Un cas de paludisme autochtone au voisinage de Maison-Blanche.
Acad. de Médec., 15 mai 1934.
- MARCHOUX, LEROY et CHORINE. — Essais infructueux de filtration du paludisme.
Soc. de Path. Exot., 9 fév. 1933.
- MARI. — Observation sur la Malaria d'inoculation.
Riv. di Path. Nerv. et Ment., 34, n° 5, 1929.
- A propos de la malariathérapie (inoculation par voie rachidienne).
Riv. di Path. Nerv. et Ment., fas. XI, août 1932.
- MARIE (A.). — Sur quelques applications de la malariathérapie à la P.G.
Bull. de l'Acad. de Médec., 3° sér., n° 5, 5 fév. 1929.
- MARINESCO et SWIFT. — Inoculation expérimentale de la malaria par voie rachidienne.
Soc. de Biol., 1928.
- MARIOTTI et SCIUTI. — Tentative de sélection d'un virus malarique neurotrope.
L'ospedale psichiatrico, n° 1, 1933.
- MARTINI. — Grundsätzliches zur therapeut. Malaria.
Derm. Woch., vol. 95. n° 43. oct. 1932.
- MATERNA (A.). — Entgegnung auf vorstehenden Bemerkung Wagner-Jaureggs: Bermerkungen zu den Leberschädigung und Todesfällen, nach Impfmalaria.
Wien. klin. Woch. (Wien), 1931, Bd. 44, n° 44, s. 1372-73.
- Lésions hépatiques après impaludation.
Wien. Klin. Woch., t. XLIV, n° 43, 23 oct. 1931.
- MAYNE. — Note sur l'infection expérimentale par quarte des anophèles.
Public. Health. Rep., vol. 47, n° 25, 26 août 1932.
- MEYER (A.). — Agranulocytose après malariathérapie.
Deutsc. Med. Woch., 6 fév. 1931.
- MIHALJIVIE et SPENCER. — Sur le traitement malarique de la mésoartite syphilitique.
Wien. Klin. Woch., n° 38, 19 sept. 1929.
- MIKULSKI et LISZKA. — Malariathérapeutique.
Rocz. Psychjatr., fasc. XVIII-XX, 1932.

MIKAWA, NOMURA et HARADA. — Sur l'électro-cardiogramme de sujets inoculés par la malaria.

Act. sch. med. univ. imper. Kioto, vol. XI, fasc. III, 1929.

MILANI et CUBONI. — Inoculation de la malaria chez l'homme et immunité anti-malarique.

Boll. Sez. Ital. Sc. Int. de Micr. Milan, vol. n° 9, sept. 1931.

MOLLARET. — Le traitement actuel de la P.G.

Journ. des Prat., n° 41, 12 nov. 1932.

— Injection de sang comme procédé de déclenchement des accès dans les échecs ou les arrêts du paludisme thérapeutique.

C.R. Soc. de Biol., fév. 1933.

— Sur le phénomène de l'extinction spontanée du paludisme thérapeutique. Transmission en série à la 2^e génération de sujets inoculés.

C.R. Soc. de Biol., t. 113, 27 mai 1933.

MULHENS et KIRSCHBAUM. — Observations parasitologiques tirées de la malaria d'inoculation.

Arch. f. schiffs. v. Trop. Hyg., avr. 1924.

MUSGER (A.) — Sur le rôle nocif de la malariathérapie sur le foie.

Archiv. fur Derm. und Syph., vol. CLXVI, fasc. 2, 1932.

N

NONNE. — Mes expériences sur le traitement de la P.G. par la malaria.

Mediz. Klin., t. XXI, n° 49, 4 déc. 1925.

O

OLINESCU (R.) et ETTINGHER. — Cholestérinémie dans la malaria inoculée.

Soc. Roum. de Biol., 23 juin-7 juillet 1927.

OUNITZEV (P.-I.). — Variation du nombre des plaquettes chez les impaludés artificiellement.

Vratchébnioé Délo, t. XII, n° 3, 1929.

P

PAULIAN. — Malariathérapie dans les affections du système nerveux.

Prat. Méd. Franç., n° 2, fév. 1928 (B).

— Indication de la malariathérapie.

La Médecine, n° 16, nov. 1929.

PICCINELLI. — Essai de malariathérapie de la tuberculose.

Zeitsch. für Tuberkulose, t. LXIII, n° 3-4, 1932.

PIJPER et RUSSEL. — *Sud Afric. Méd. Rec.* XXIII, 1925.

PITOT (G.). — Paludisme expérimental.

Thèse Marseille, 1931.

POLAYES (S.-H.) et LEDERER (M.). — Rupture of spleen in malarial therapy of syphilis.

Journ. Amer. Med. Assoc. (Chicago), 1931, vol. 96, n° 14, p. 1127-29.

POZZI (A.). — Malariathérapie au moyen d'anophèles infectés.

Il Policlinico, Sez. Prat., t. 38, n° 51, 21 déc. 1931.

PRUGNIAUD. — Contrib. à l'étude du traitement de la P.G. par la malaria.

Thèse Paris, 1927.

PUTINGAM. — Evolution fébrile des malarisés pour syphilis nerveuse.

Mediz. Klin., n° 33, 15 août 1930.

R

RIEUX (M.-J.). — Note complémentaire au sujet de la malaria-thérapie.

Journ. des Prat., 14 avril 1928.

ROBBINS (F.-C.). — Rupture of spleen during anti-syphilitic malarial treatment.

U.S. Veterans' Bureau Med. Bull. (Washington), 1929, vol. 5, n° 4, p. 291-94.

ROUDNEV et BESSOVITZEVA. — Observations parasitologiques et hématologiques au cours de la fièvre tierce d'inoculation.

Rousskaïa Klin., t. III, n° 14, 1925.

ROUSSEL. — Contribution à l'étude de la malariathérapie.

Thèse Toulouse, 1933.

- RUDOLF (G.-M.). — Courbe fébrile dans la malaria d'inoculation.
Journ. of trop. méd. and Hyg., t. XXVII, oct. 1924.
- RUDOLPH et RAMSAY. — Numération des parasites dans la malariathérapie.
Journ. of Méd. and Hyg., 1^{er} janv. 1927.
- RUGE (H.). — Sur la transmission par les anophèles de la malaria inoculée.
Klin. Woch. n° 28, 15 juillet 1933.

S

- SAUTET. — A propos des associations parasitaires dans le paludisme. Application à la malariathérapie.
Rev. Méd. et Hyg. Trop., 26 janv. 1933.
- SCHREINER et WENDLBERGER. — Comportement du système réticulo-endothélial dans la malariathérapie.
Wiener Mediz. Woch. n° 2, 6 janv. 1934.
- SICARD, HAGUENEAU et WALLICH. — Pyrétothérapie de la P.G.
Rev. Neur. II, n° 1, 1927.
- SMITH. — Malariathérapie dans les tropiques.
J. Ment. Sciences, vol. 79, n° 324, janv. 1933.
- SOUQUES. — Cas de mort au cours de la malariathérapie.
Rev. de Neur., 7 avril 1927.
- SPEIERER. — Rezidivierend Impfmalaria und deren Behandlung.
Derm. Woch., vol. 91, 1930.
- Groupes sanguins et malaria d'inoculation.
Muench. Med. Woch. n° 17, 1930.

T

- TAREJEW et POUTCHKOVA. — Exploration fonctionnelle du système réticulo-endothélial dans le paludisme.
Riv. di Malar., XI, fasc. 5, sept.-oct. 1933.
- TARGOWLA et LAMACHE. — Malariathérapie.
Prat. Méd. Franç., n° 12 bis, déc. 1926.
- TARGOWLA. — Conduite à tenir dans la malariathérapie.
Prat. Méd. Franç., n° 8, mai 1933.
- Comment faut-il conduire une malariathérapie ?
Bull. Génér. de Thérap., mai 1933.

TARGOWLÁ. — Conduite de la malariathérapie.

Concours Méd., n° 34, 20 août 1933.

THONNARD-NEUMANN. — United Fruit Company, Boston soc., II, 1928.

TINEL. — Formule leucocytaire dans les maladies mentales.

Soc. Méd. Psych., 8 déc. 1932.

TRENEL et CLERC. — Contre-indications de la malariathérapie.

Soc. Clin. de Méd. Ment., 21 juin 1926.

TRENEL. — Accidents de la malariathérapie.

Soc. Clin. de Méd. Ment., 19 juillet 1926.

TROEMMER (Ernst). — Spontanruptur der Milz bei Impfmalaria.

Klin. Wchschrft. Bd. 4, n° 45, nov. 1925.

TWITCHELL (E.-W.). — Spontaneous rupture of spleen following malaria-therapy for general paresis, report of case.

California et West. Med. (San Francisco), 1930, vol. 33, N.L., p. 512.

V

VADALA (G.). — Les modifications hématologiques des syphilitiques dans la malariathérapie.

Giorn. Ital. di Derm. e Syfil., t. LXX, fasc. 2, avril 1929.

VALAT. — Syphilis et paludisme.

Thèse Paris, 1932.

VALLEJO-NAJERA. — Notes cliniques sur tierce maligne.

Med. Países Calid. Madrid, vol. I, n° 4, juillet 1928.

W

WAGNER-JAUREGG. — Quelques remarques sur la malariathérapie.

Wien. Klin. Woch., t. XLII, n° 1, 3 janv. 1929.

— Malariathérapie de la P.G. et des affections S. du système nerveux (conférence).

X^e réunion neur. Rev. Neur., n° 6, juin 1929.

— Thérapeutique de la P.G. par les infections.

Munch. Mediz. Woch., p. 4, 2 janv. 1931.

- WAGNER-JAUREGG. — Réflexions sur les lésions hépatiques et les cas de mort imputée à la malariathérapie.
Wien. Klin. Woch., t. XLIV, n° 44, 30 oct. 1931.
- Considérations sur le traitement de la P.G.
Wien. Med. Woch. n° 1, janv. 1933.
- Jusqu'à quel point, y a-t-il danger pour l'entourage par la malariathérapie ?
Wien. Klin. Woch. n° 23, 9 juin 1933.
- WENDLBERGER. — Inoculation de la malaria et isoagglutinines.
Wien. Klin. Woch., juillet 1930.
- WESELKO. — *Zeit. f. Tub.*, 1927.
- WETHMAR (R.). — Groupes sanguins et paludisme par inoculation.
Klin. Woch., t. VI, n° 41, 8 oct. 1927.
- Fièvre d'invasion et incubation dans le paludisme d'inoculation et la malaria naturelle.
Deutsch. Med. Woch., vol. 54, n° 20, 18 mai 1928.
- WICHELS et MAAS. — Transmission par les anophèles du paludisme inoculé.
Klin. Woch., t. XII, n° 19, 13 mai 1933.
- WINFIELD (G.-A.). — Etude sur la formule leucocytaire dans 6 cas sériés de paludisme d'inoculation.
Il Lab. et Clin. Méd., vol. 17, n° 10, juillet 1932.
- WILLIAMS (R.-G.). — The functions of the Liver as affected by Malaria Induced in General Paralytics. 4 fig.
(Lancet) (London). p. 1071-3, 19 nov. 1927.

Y

- YORKE (W.) et MACFIE. — Observations de Malaria faites au cours du traitement de la P.G.
Transact. of the Roy. Soc. Trop. Med., 20 mars et 15 mai 1924.
-

LU ET APPROUVÉ :

Le Président de Thèse :

RAYNAUD.

Vu : *Le Doyen,*

E. LEBLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger le 27 Juin 1934.

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

Louis GERNET.

